

**Prospektive, randomisierte Studie
über die Wirksamkeit von Cyclosporin A
bei Nierentransplantationen**

Martin Weiß



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554620_0098

Aus dem Transplantationszentrum
(Leiter: Prof. Dr. med. W. Land)
der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Heberer)
des Klinikums Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Prospektiv , randomisierte Studie über die
Wirksamkeit von Cyclosporin A bei Nieren-
transplantationen.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Martin Weiß
aus
Flintsbach am Inn

München 1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. med. W. Land
Mitberichterstatter: Professor Dr. Brendel
Dekan: Professor Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 8. April 1986

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
A E I N L E I T U N G	1
B P A T I E N T E N U N D M E T H O D E	2
I. <u>Anzahl und Auswahl der Patienten</u>	2
1. Zahl der Patienten	2
2. Die Transplantatempfänger	2
3. Ausschlußkriterien	3
4. Der Randomisierungsplan	4-5
4.1 Übersicht: Randomisierungsplan	5
4.2 Ausschlußkriterien in unserem Kollektiv	6
II. <u>Spenderorgane und Empfängerdaten</u>	6
1. Auswahl der Spender	6
2. Ischämiezeiten	6
3. Mismatchgrad	6
4. Empfängerdaten	7
4.1 Tabelle: Empfängerdaten	7
III. <u>Der Behandlungsplan</u>	8
1. Die intraoperative Behandlung	8
2. Die Behandlung der Kontrollgruppe	8
2.1 Basisimmunsuppression	8
2.2 Therapie der akuten Abstoßungskrisen	9
3. Die Behandlung der CyA-Gruppe	9
3.1 Basistherapie	9-10
3.2 Abstoßungstherapie	10
3.3 Reaktion auf vermutlich nephrotoxische Auswirkungen von CyA	10-11

	Seite
IV. <u>Untersuchungen</u>	11
V. <u>Auswertung</u>	12
1. Parameter der Beurteilung	12
2. Beurteilungskriterien	12-13
C E R G E B N I S S E	14
1. Patientenüberleben	14
2. Rehabilitationsgrad	14
3. Organüberleben	14-16
4. Konversion	16
5. Dialysen nach Transplantation	17
6. Übersicht: Patientenüberleben, Organ- überleben, Konversionen, Abbruch der immunsuppressiven Therapie, Dialysen	17
7. Graphische Darstellungen: Patienten- überleben und Organüberleben	18
8. Zusammenfassung wichtiger Laborwerte	19-20
8.1 Graphische Darstellung der Serum- Kreatininwerte in Relation zur CyA-Dosis	21
8.2 Graphische Darstellung der Serum- Bilirubinwerte in Relation zur CyA-Dosis	22
9. Abstoßungskrisen	23-24
9.1 Übersicht: Abstoßungskrisen, Histologie, Therapie	24
10. Chirurgische Komplikationen	25
11. Nebenwirkungen und interkurrente Erkrankungen	26-27
11.1 Organtoxische Nebenwirkungen	28-32
11.2 Organtoxische Nebenwirkungen im Einzelverlauf	33-34
11.3 Infektionen	35-36
11.3.1 Harnwegsinfektionen und ihre Erreger in der Übersicht	37
11.3.2 Infektionen in der Übersicht	38

	Seite
D D I S K U S S I O N	39
I. <u>Allgemeiner Teil</u>	39
1. Geschichte der Organtransplantation mit besonderer Berücksichtigung immunsuppressiver Therapiekonzepte	39-42
2. Der derzeitige Stand der immu- suppressiven Therapie	42
2.1 Die spezifische Immuntoleranz	42
2.1.1 Ganzkörperbestrahlung	42-43
2.1.2 Total Lymphoid Irradiation	43
2.2 Die unspezifische Immuntoleranz	44
2.2.1 Lokale Transplantatbestrahlung	44
2.2.2 Die Ductus-thoracicus-Drainage	44
2.2.3 Die Milzexstirpation	45
2.2.4 Die Spendervorbehandlung	45
2.2.5 Kortikosteroide	45-46
2.2.6 Azathioprin	46-47
2.2.7 Antilymphozytenglobulin	47-49
3. Die Testsubstanz: Cyclosporin A	49
3.1 Rückblick	49-50
3.2 Pharmakologische Daten	50
3.3 Auswirkungen von CyA auf das Immunsystem	51
3.3.1 CyA-Wirkung auf die zellvermittelte Immunität	51-52
3.3.2 Die humorale Immunantwort unter Cyclosporin A	52-53
3.3.3 Untersuchungen an humanen Lymphozyten	53
3.4 Die Toxizität von CyA	53
3.4.1 Nephrotoxizität	53-54
3.4.2 Hepatotoxizität	54
3.4.3 Entzündliche Veränderungen	54-55
3.4.4 Knochenmarktoxizität	55
3.4.5 Teratologische Auswirkungen, Mutagenität und Einfluß auf die Entstehung von Neoplasien	55-56

	Seite
II. <u>Spezieller Teil</u>	57
1. Zu den Ausschlußkriterien	57
2. Spender- und Empfängerdaten beider Gruppen im Vergleich	57-58
2.1 Spender- und Empfängerdaten unserer Patienten im Vergleich mit den Patienten der Gesamtstudie	59
3. Das Patientenüberleben	60
4. Der Rehabilitationsgrad	60
5. Das Organüberleben	60-61
5.1 Organüberleben und präoperative Transfusionen	61
5.2 Organüberleben und Mismatchgrad	61-62
5.3 Organüberleben und präformierte Ak	62-63
5.4 Organüberleben und Abstoßungskrisen	63
5.5 Organverlust und Infektionen	63
5.6 Organverlust im zeitlichen Ablauf	63-64
6. Abstoßungskrisen	64-65
7. Konversionen	65-66
8. Dialysen nach Transplantation	66
9. Interpretation wichtiger Laborparameter	66-69
10. Chirurgische Komplikationen	69
11. Nebenwirkungen und interkurrente Erkrankungen	69-73
11.1 Organtoxische Nebenwirkungen	73-76
11.1.1 Organtoxische Nebenwirkungen am Beispiel von zwei Einzelverläufen	76-77
11.2 Infektionen	77-78
 E A U S B L I C K	 79
 F A N H A N G	 80
Aktuelles Patienten- und Organüberleben	80
 G L I T E R A T U R H I N W E I S	 81-86

A E I N L E I T U N G

Blickt man zurück, so erkennt man nur wenige Schritte, die der klinischen Transplantationsmedizin entscheidende Vorwärtsbewegung gebracht haben.

Operationstechnischer Fortschritt, die Einführung von Azathioprin 1961, und die in den darauffolgenden Jahren erprobte Kombination mit Steroiden, haben schon in den sechziger Jahren Organüberlebensraten ermöglicht, wie wir sie heute unter konventioneller Therapie kennen (35).

1970 begann auf der südnorwegischen Hochebene der Hardanger Vidda die Geschichte von Cyclosporin A mit einem Spatenstich. Eine Bodenprobe enthielt Spuren des neuen fungalen cyclischen Polypeptids, dessen immunsuppressive Potenz zuerst durch Borel 1976 gezeigt wurde (2).

Erfolgsmeldungen tierexperimenteller Arbeiten wurden durch die ersten klinischen Versuche - wegen der erst bei der Anwendung am Menschen beobachteten Nephrotoxizität und dem stark gehäuften Auftreten von Lymphomen - wieder in Frage gestellt (70).

Acht europäische Transplantationszentren nahmen an einer prospektiven, randomisierten Studie teil, um Nutzen und Gefahren eines neuartigen immunsuppressiven Prinzips abzugrenzen, welches Hoffnungen erweckte, in die Regulation des Immunsystems gezielt eingreifen zu können, anstatt eine allgemeine Herabsetzung immunologischer Leistungen zu erzwingen (7,8,10,15).

Diese Studie soll dazu beitragen, daß CyA eine sichere und sinnvolle Anwendung findet. Eine endgültige Bewertung eines Stoffes, der wie Cyclosporin A in zentrale Körpervorgänge eingreift, wird aber erst nach vielen Jahren der klinischen Erprobung möglich sein.

B P A T I E N T E N u n d M E T H O D I K

I. Anzahl und Auswahl der Patienten

1. Zahl der Patienten: Insgesamt wurden 232 Patienten in die an acht Transplantationszentren durchgeführte Multizentrische Europäische Studie aufgenommen. Davon wurden 117 Patienten nach einem von der Fa. SANDOZ Ltd. vorgelegten Randomisierungsplan der Cyclosporin A-Gruppe, 115 einer konventionell zu behandelnden Kontrollgruppe zugeteilt.

Im Transplantationszentrum München gehörten in der sogenannten I. Studie 15 Patienten der CyA-Gruppe, 16 Patienten der Kontrollgruppe an. Je 7 Patienten, die aufgrund der strengen Ausschlußkriterien primär nicht in die Studie aufgenommen wurden, verfolgte man nach Erreichen einer stabilen Nierenfunktion wiederum in einer CyA - und in einer konventionell therapierten Vergleichsgruppe (II. Studie).

2. Die Transplantatenempfänger: Patienten im Alter von 14 bis 56 Jahren wurden nach den üblichen Kriterien von der monatlich korrigierten Warteliste des Zentrums ausgewählt. Es wurden nur Empfänger, die für eine Erst- oder Zweittransplantation gemeldet waren berücksichtigt. Alle Empfänger hatten nach Möglichkeit mindestens drei Einheiten Blut vor der Transplantation transfundiert bekommen.

Alle in Frage kommenden Patienten waren über das Wesen und über die Durchführung der Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt worden. Die schriftliche Einwilligung war Voraussetzung für den Eintritt in die Studie.

3. Ausschlußkriterien: Nur Patienten mit einer durchschnittlichen Diurese von mindestens 50 ml/h über die ersten 6 Stunden nach Transplantation, wurden in den sogenannten "First Trial" aufgenommen.

Patienten, für die einer der nachfolgenden Punkte zutraf, wurden von vornherein von der Studie ausgeschlossen.

- Verwandtentransplantation
- insulinpflichtiger Diabetes mellitus
- unsichere bzw. fehlende kontrazeptive Maßnahmen bei Frauen im gebärfähigen Alter, auch mangelnde Disziplin bei der Einhaltung der jeweiligen Methode
- akute oder chronische Lebererkrankungen
- Nachweis des Hepatitis B Oberflächenantigens
- weitere immunsuppressive Medikation
- anamnestische Hinweise auf eine vermutlich unzureichende Resorption der Testsubstanz, z.B. nach Darmresektion
- Gabe eines Medikaments innerhalb von drei Monaten vor Beginn der CyA-Behandlung, das toxisch auf ein wichtiges Organsystem wirkt
- Karzinom-Anamnese
- fehlende Möglichkeit zur regelmäßigen Wahrnehmung der Kontrolluntersuchungen im Beobachtungszeitraum, z.B. bei sehr weit vom Transplantationszentrum entferntem Wohnort.

4. Der Randomisierungsplan: Patienten mit bereits vor der Transplantation feststehenden Ausschlußkriterien wurden in üblicher Weise konventionell behandelt.

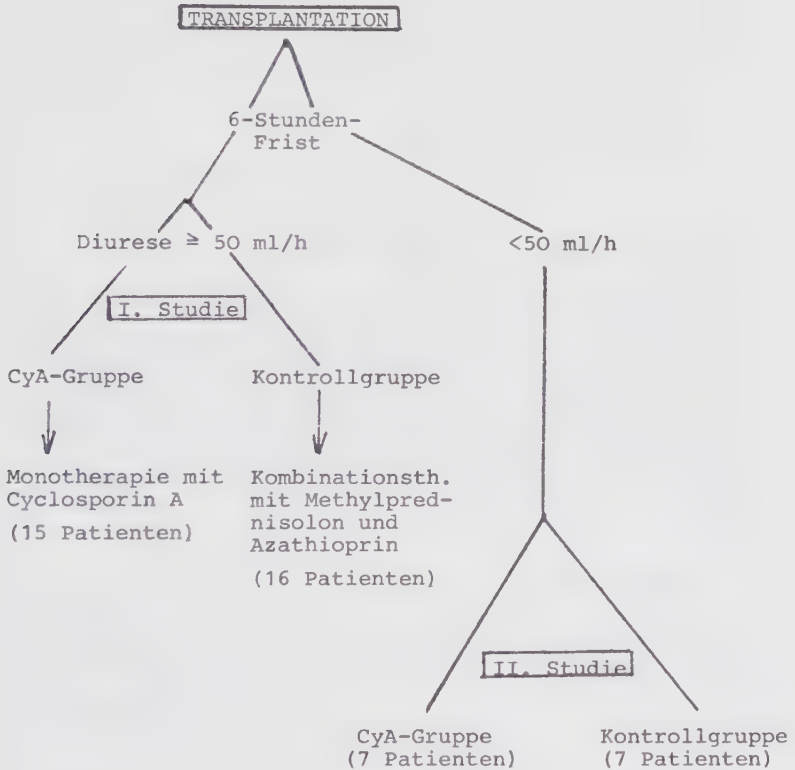
Patienten, bei denen keines der Ausschlußmerkmale zum Tragen kam, wurden nach folgendem Schema zugeteilt:

6 Stunden nach Transplantation wurde die Diurese beurteilt. Bei einer durchschnittlichen Diurese von mindestens 50 ml/h wurde der Patient in die I. Studie aufgenommen. Hierfür war von der Fa. SANDOZ für jeden vorgesehenen

Patienten ein nummerierter und versiegelter Briefumschlag vorbereitet. Ein Umschlag wurde bei ausreichender Diurese nach der 6-Stunden-Frist geöffnet und der Patient damit entweder der CyA- oder der Kontrollgruppe zugeordnet. Bei geringerer Diurese wurde der Patient zunächst konventionell behandelt. Nach Erreichen einer stabilen Nierenfunktion (Kreatinin unter 2 mg/100 ml) wurde der Patient, obigem Verfahren entsprechend, in die II. Studie aufgenommen.

102 Patienten erklärten ihre Bereitschaft, an der Studie teilzunehmen. 46 wurden aufgrund der beschriebenen Kriterien ausgeschlossen, so daß 56 Patienten potentiell zur Verfügung standen. Von diesen erreichten 31 sechs Stunden nach Transplantation den geforderten Diuresedurchschnitt von 50 ml/h und traten somit in die I. Studie ein. Von den 25 Patienten mit geringerer Diurese erreichten 14 eine stabile Nierenfunktion mit Kreatininwerten unter 2 mg/100 ml. Sie wurden gleichmäßig wiederum in eine mit CyA und in eine konventionell behandelte Gruppe eingeteilt.

4.1 Übersicht: Randomisierungsplan



4.2 Ausschlußkriterien in unserem Kollektiv:

- chron. Hepatopathie, incl. HBS-Ag pos.	23 x
- schwere Herzerkrankung	2 x
- Ausländer	6 x
- Zweittransplantation während der Studie	2 x
- Diabetes mellitus	3 x
- andere immunsuppressive Medikation	1 x
- andere Ausschlußkriterien	9 x

II. Spenderorgane und Empfängerdaten

1. Auswahl der Spender: Alle Organe stammten von Spendern mit irreversiblen Hirntod, deren Kreislauf bis zur Organentnahme aufrechterhalten werden konnte. Die direkten Kreuzproben waren negativ, der Grad der HLA-AB und DR-Übereinstimmung zwischen Spender- und Empfängergewebe wurde in üblicher Weise bei der Auswahl der geeigneten Empfänger berücksichtigt.

2. Ischämiezeiten

	CyA	Kontrolle
kalte Ischämiezeit	26.6 h ($\pm$ 6.3)	27.2 h ($\pm$ 5.2)
erste warme Ischämiezeit	2.1 min ($\pm$ 3.1)	0.8 min ($\pm$ 2.5)
zweite warme Ischämiezeit	33 min ($\pm$ 9.8)	35 min ($\pm$ 9.5)

3. Mismatchgrad:

	CyA	Kontrolle
durchschnittliche Mismatchzahl auf		
AB	2.27 ($\pm$ 0.96)	2.00 ($\pm$ 1.15)
DR	0.96 ($\pm$ 0.46)	0.69 ($\pm$ 0.48)

4. Empfängerdaten: Bei den CyA-Patienten lagen in je 6 Fällen eine Glomerulonephritis bzw. eine Pyelonephritis, einmal eine maligne Nephrosklerose und einmal eine kongenitale Nierendysplasie der chronischen Niereninsuffizienz zugrunde. In der Kontrollgruppe waren elfmal eine Pyelo-, dreimal eine Glomerulonephritis, einmal eine Glomerulonephritis mit fokaler Sklerose und einmal eine kongenitale Zystenniere anzuschuldigen.

4.1 Weitere Empfängerdaten sind der folgenden Tabelle zu entnehmen:

	CyA	Kontrolle
<u>Alter</u>	14 - 49 J	18 - 56 J
Durchschnittsalter aller Patienten	29.8 J ($\pm$ 11.7)	35.5 J ($\pm$ 11.2)
d. weibl. Pat.	30.6 J	38.0 J
d. männl. Pat.	29.4 J	34.0 J
<u>Geschlecht</u> : w m	5 10	6 10
<u>Dialysezeit vor Transplantation</u> im Durchschnitt	1 - 86 mon 32 mon ($\pm$ 23)	4 - 48 mon 26 mon ($\pm$ 13)
<u>Transfusionen vor Transplantation</u> 0 1 - 2 3 oder mehr im Durchschnitt	- 1 14 8.9 ($\pm$ 12.2)	1 - 15 4.8 ($\pm$ 4.8)
<u>Träger präform. Antikörper</u> <u>Antikörpertiter</u>	9 = 60 % 1 = 38 %	5 = 31 % 2 = 90 %

III. Der Behandlungsplan

1. Die intraoperative Behandlung: Intraoperativ erhielten alle Patienten 250 mg Furosemid, 100 ml 20%iges Mannit und 500 mg Methylprednisolon i.v. nach Anschluß der Gefäße. Im Fall einer Oligio/Anurie wurden nach der Operation nochmal 250 mg Furosemid verabreicht. Darüberhinaus folgte die Behandlung den üblichen Richtlinien.

2. Die Behandlung der Kontrollgruppe: 6 Stunden nach OP-Ende erhielten die Patienten dieser Gruppe 5 mg/kg KG Azathioprin i.v., vom ersten postoperativen Tag an wurden sie nach dem im Transplantationszentrum München üblichen Schema mit Methylprednisolon und Azathioprin behandelt.

2.1 Basisimmunsuppression:

	Methylprednisolon in mg/kg KG	Azathioprin in mg/kg KG
OP-Tag	-	5
1.-3. Tag	1,6	4
4.-5. Tag	1,2	1,5 - 2,5
6.-7. Tag	0,8	nach Leuko- zytenwerten
2. Woche	0,6	↓
3. Woche	0,5	
4. Woche	0,4	
2. Monat	0,32	
3. Monat	0,24	
4. Monat	0,20	
5. Monat	0,16	
6. Monat	0,16	
2. Halbjahr	0,12-0,16	

Bei Oligo/Anurie sowie bei Leukozytenwerten unter $4000/\text{mm}^3$ wurde die Azathioprin-dosis auf 1 mg/kg KG/die reduziert. Bei Leukozytenwerten unter $3000/\text{mm}^3$ wurde das Präparat 1-3 Tage lang abgesetzt.

2.2 Therapie der akuten Abstoßungsreaktion: Die Basisimmunsuppression wurde im Prinzip unverändert fortgeführt. Lag die Methylprednisolontagesdosis bereits unter 40 mg, wurde sie vorübergehend auf diesen Wert angehoben.

Die eigentliche Therapie der Abstoßungskrise erfolgte mit Methylprednisolon in Tagesdosen von 250 bzw. 500 mg, verabreicht als Bolus in einer Einzeldosis und mit Anti-lymphozytenglobulin in einer Dosierung von 40 mg/kg KG/die, gelöst in 150 ml NaCl als Infusion.

2.2.1 Bei leichter Abstoßungsreaktion:

- 500 mg Methylprednisolon/die über 3 Tage

2.2.2 Bei schwerer Abstoßungskrise:

- 250 mg Methylprednisolon/die über 7 Tage
- ab dem 4. Tag 40 mg/kg KG/die ALG über 10 Tage
- bei Nichtansprechen nochmals 250 mg Methylprednisolon/die über 3 Tage

2.2.3 Eine zweite Abstoßungsreaktion wurde mit einem weiteren zehntägigen ALG-Zyklus behandelt.

Bei Erfolglosigkeit dieser Abstoßungstherapie wurde die Transplantatnephrektomie durchgeführt.

3. Die Behandlung der CyA - Gruppe: Die Patienten dieser Behandlungsgruppe erhielten zur Basisimmunsuppression nur Cyclosporin A. Abstoßungsreaktionen wurden mit Methylprednisolon behandelt. Andere immunsuppressive Medikamente wurden nicht eingesetzt.

3.1 Basistherapie: 6 Stunden nach Transplantation bekamen diese Patienten 17 mg/kg KG CyA intramuskulär verabreicht. Wegen des relativ großen Volumens der Injektionsflüssigkeit wurde die Gesamtdosis geteilt und beidseits intraglutäal verabfolgt. Die zweite Dosis wurde 12 - 24 h nach der ersten ebenfalls i.m. gegeben.

Vom 2. postoperativen Tag an stellte man nach Möglichkeit auf die orale Verabreichung um. Nur wenn daraufhin starke Übelkeit und Erbrechen auftraten, wurde für maximal zwei weitere Tage der intramuskuläre Weg beibehalten.

Bei oraler Anwendung bekamen die Patienten die Hälfte der Tagesdosis morgens, die zweite Hälfte abends in Orangensaft oder einem Kakaotrunk.

Nach 14 Tagen wurde die Tagesdosis von 17 auf 15 mg/kg KG herabgesetzt. Dann erfolgte in monatlichen Intervallen eine Reduktion um jeweils weitere 2 mg/kg KG/die, bis eine Erhaltungsdosis von 6-8 mg/kg KG/die erreicht war.

3.2 Abstoßungstherapie: War am vierten Tag nach Transplantation die Nierenfunktion noch eingeschränkt, hing das weitere Vorgehen von den Ergebnissen einer histologischen und cytologischen Untersuchung nach Transplantatstanzbiopsie und Feinnadelbiopsie ab.

Bei signifikanten histologischen Abstoßungskriterien wurde die Methylprednisolontherapie eingeleitet:

3 x 500 mg Methylprednisolon über drei Tage. Bei ausbleibendem Erfolg wurde diese Therapie weitere drei Tage fortgesetzt.

Eine zweite Abstoßungskrise wurde in gleicher Weise therapiert, so daß eine maximale kumulative Gesamtdosis von 6 g Methylprednisolon erreicht wurde.

Besserte sich die Transplantatfunktion innerhalb von 2-3 Wochen nicht, wurde die Therapie auf Methylprednisolon und Azathioprin umgestellt.

3.3 Reaktion auf vermutlich nephrotoxische Auswirkungen von CyA: Ergaben histologische und cytologische Untersuchungen bei eingeschränkter Nierenfunktion keine Hin-

weise auf eine Abstoßung, wurde die CyA-Dosis um 30 % von 17 mg/kg KG/die auf 13 mg/kg KG/die reduziert. Verbesserte sich daraufhin die Nierenfunktion nicht entscheidend, erfolgte die Konversion auf konventionelle Therapie. Besserte sich jedoch die Nierenleistung, wurde mit der verminderten Cyclosporin A-Dosis weiterbehandelt.

IV. Untersuchungen

Während der Zeit des Klinikaufenthalts wurden alle Patienten in üblicher Weise labormäßig überwacht. In Ergänzung zu diesem Vorgehen wurde für die Zwecke der Studie folgendes Gesamtprogramm durchgeführt:

nach 2 Wochen, nach 4 Wochen, dann in monatlichen Abständen

- Urin: Volumen, Natrium, Eiweiß, Glucose, Kreatininclearance (24 h Werte)
- Hämatologie: Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, Differentialblutbild
- Serumchemie: Natrium, Kalium, Glucose, Kreatinin, Harnstoff, Gesamtbilirubin, Gesamteiweiß, Albumin, alkalische Phosphatase, GOT, GPT, GGT, Calcium, Phosphat und Harnsäure
- Virologie: CMV- und EBV-Titer im Serum

CyA-Serumspiegel konnten in einem Radioimmunoassay (RIA) bestimmt werden. Diese Untersuchung war nicht während der gesamten Beobachtungsdauer verfügbar, so daß nur exemplarische Werte angeführt werden können.

V. Auswertung

1. Parameter der Beurteilung: In erster Linie wurden das Patientenleben sowie das Organüberleben bzw. die Organfunktion zur Beurteilung herangezogen. Daneben dienten folgende Kriterien der Bewertung:

- Nebenwirkungen, insbesondere Infektionen
- Anzahl und Schweregrad von Abstoßungskrisen
- Gesamtmenge verwendeter Steroide
- Rehabilitationsgrad

2. Beurteilungskriterien:

Der Rehabilitationsgrad wurde nach sechs und zwölf Monaten anhand nachfolgender Einteilung abgeschätzt:

Grad 1 - der Patient ist hospitalisiert

Grad 2 - der Patient ist zuhause, aber schwer beeinträchtigt (z. B. pflegebedürftig, auch geringen Belastungen nicht gewachsen)

Grad 3 - der Patient ist nicht arbeitsfähig, kann aber leichter häuslicher Beschäftigung nachgehen (z.B. Hobbies)

Grad 4 - der Patient ist in der Lage, eine Halbtagsarbeit zu leisten

Grad 5 - der Patient ist voll arbeitsfähig

Abstoßungskrisen wurden wie folgt differenziert:

Grad 1 - geringe Ausprägung, eine Dialysebehandlung ist nicht erforderlich

Grad 2 - schwere Abstoßungskrise mit passagerer Dialysebehandlung und wiedererlangter Organfunktion

Grad 3 - irreversible Abstoßungskrise

Für andere Nebenwirkungen und interkurrente Erkrankungen bezeichnet Grad 1 eine geringe, Grad 2 eine mäßige und Grad 3 eine schwere Ausprägung.

Die Organüberlebensraten, bezogen auf die Zahlen der Gesamtstudie, wurden mit dem Mantel-Cox logrank test bewertet.

Signifikante Unterschiede verschiedener Laborparameter wurden mit dem Mann-Whitney-Wilcoxon U-test ermittelt.

C E R G E B N I S S E

1. Patientenüberleben: Alle Patienten der CyA-Gruppe überlebten den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten. Von den Patienten der Kontrollgruppe verstarben zwei, am 27. und am 64. postoperativen Tag an den Folgen einer bakteriellen Pneumonie. In einem Fall wurde *Legionella pneumoniae* nachgewiesen, im anderen blieb der Erreger unerkannt.

2. Rehabilitationsgrad: Nach 6 Monaten ergab sich für die Patienten der CyA-Gruppe ein durchschnittlicher Rehabilitationsgrad von 4.7 (± 0.7), nach 12 Monaten von 4.7 (± 0.5).

Die entsprechenden Werte der Kontrollgruppe lagen bei 4.6 (± 0.7) und 4.7 (± 0.7).

3. Organüberleben: Von den 15 in der CyA-Gruppe transplantierten Organen hielten 11 ihre Funktion über die Beobachtungszeit hinaus aufrecht. Das entspricht einem Organüberleben von 73.3 % im ersten Jahr. Bei 8 dieser 11 Transplantate war die Funktion nach 12 Monaten uneingeschränkt und stabil mit Kreatininwerten von 1,2 bis 1,5 mg/100 ml, bei zweien mit Kreatininwerten von 2.2 bzw. 2.3 mg/100 ml leicht eingeschränkt, aber stabil und bei einem mit einem Kreatinin von 2.6 im 12. Monat und deutlichen Schwankungen stärker herabgesetzt. Von den 4 Patienten, bei denen in der Beobachtungszeit ein Organverlust hingenommen werden mußte, lag in zwei Fällen eine therapieresistente und schließlich irreversible Abstoßung vor. Bei einem Patienten mußte wegen einer klinisch diagnostizierten Virusinfektion am 52. postoperativen Tag die immunsuppressive Therapie

abgesetzt werden, bei einem weiteren wegen einer Pneumonie am 109. Tag. In beiden Fällen resultierte eine irreversible Abstoßung.

Von den 16 in der Kontrollgruppe transplantierten Organen arbeiteten nach 12 Monaten noch 9, entsprechend 56,3 %.

Davon zeigten sechs im 12. Monat eine uneingeschränkte und stabile Funktion mit Kreatinin-Werten zwischen 1.2 und 2.2 mg/100 ml.

Drei der neun Patienten mit funktionierendem Organ zeigten chronische Abstoßungsreaktionen.

Bei drei Patienten mußte die immunsuppressive Therapie wegen schwerer Infektionen abgebrochen werden. In einem dieser Fälle führte eine klinisch diagnostizierte Virusinfektion zum Transplantatverlust. In zwei Fällen von bakterieller Pneumonie, einmal durch Staph. aureus, einmal durch Legionella pneumoniae, verstarben die Patienten.

In vier Fällen führten Abstoßungskrisen unmittelbar zum Organverlust.

Vergleicht man das Organüberleben in beiden Gruppen für Patienten mit präformierten Antikörpern, so ergibt sich in der CyA-Gruppe bei neun Antikörperträgern nach 12 Monaten eine Organüberlebensrate von 78 %. In der Kontrollgruppe haben von drei Antikörperträgern nach dieser Zeit noch 60 % ein funktionierendes Organ.

Im Zeitverlauf ergibt sich für das Organüberleben folgendes Bild: Die vier Organe, die in der CyA-Gruppe ihre Funktion einbüßten, überlebten 46, 51, 108 bzw. 272 Tage. In der Kontrollgruppe überlebten die schließlich funktionslosen Transplantate 3, 20, 29, 37, 47, 63 bzw. 330 Tage.

Betrachtet man das 1-Jahres-Organüberleben in Abhängigkeit vom Mismatchgrad der verwendeten Spenderorgane, so entsteht folgendes Bild:

Mismatchgrad	CyA	Kontrolle
0 - DR	64 % (78 %)	60 % (75 %)
1 - DR	100 % (100 %)	55 % (67 %)
0-1 - AB	67 % (67 %)	83 % (83 %)
2 - AB	86 % (100 %)	20 % (50 %)
> 2 - AB	60 % (75 %)	60 % (60 %)

Die Zahlen in Klammern bezeichnen das theoretische 1-Jahres-Organüberleben, das auf die Patienten bezogen ist, die unmittelbar durch Transplantatabstoßung ihr Organ verloren haben. Von der Berechnung ausgeschlossen sind also Patienten, bei denen aufgrund einer Infektion die immunsuppressive Therapie abgebrochen werden mußte. Diese Art der Darstellung verdeutlicht den Zusammenhang zwischen HLA-Konstellation und Art der Therapie.

4. Konversionen: In der CyA-Gruppe wurden zwei Patienten, wegen der unter CyA-Behandlung nicht kontrollierbaren Abstoßungsreaktionen erfolgreich auf konventionelle Therapie umgestellt. Die Konversionen erfolgten am 31. bzw. am 83. postoperativen Tag. Bei beiden lag im 12. Behandlungsmonat eine stabile Nierenfunktion vor. Bei zwei weiteren Patienten konnten die Abstoßungskrisen auch nach Konversion nicht abgefangen werden.

Aufgrund einer vermutlich azathioprinbedingten Hepatopathie wurde ein Patient der Kontrollgruppe am 214. Tag auf Cyclophosphamid umgestellt. Innerhalb eines Monats entwickelte sich eine irreversible Abstoßung.

5. Dialysen nach Transplantation: Die 11 Patienten der CyA-Gruppe, deren Transplantate mindestens 12 Monate funktionierten, benötigten bis zum Erreichen einer stabilen Nierenfunktion zwischen null (in einem Fall) und neun (in zwei Fällen) Dialysen. Im Durchschnitt kamen $3.27 (\pm 3.1)$ Dialysen auf einen Patienten der CyA-Gruppe.

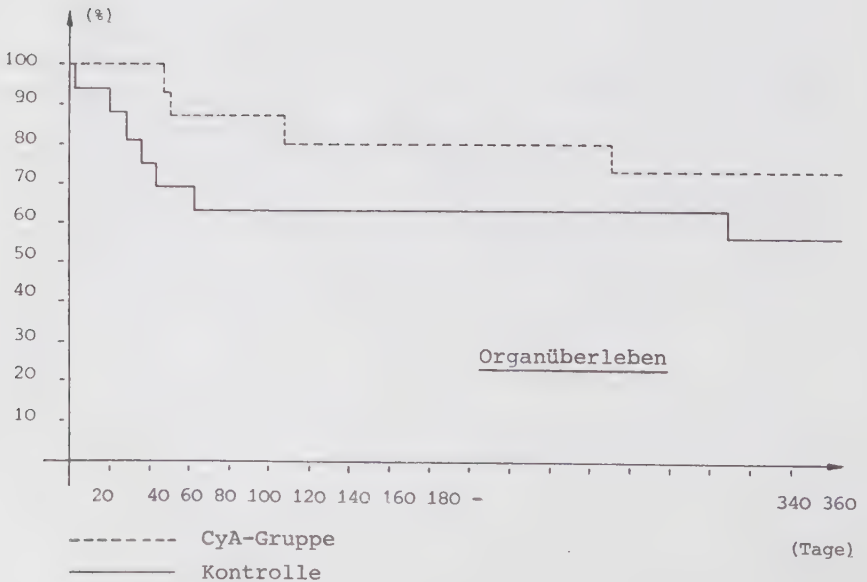
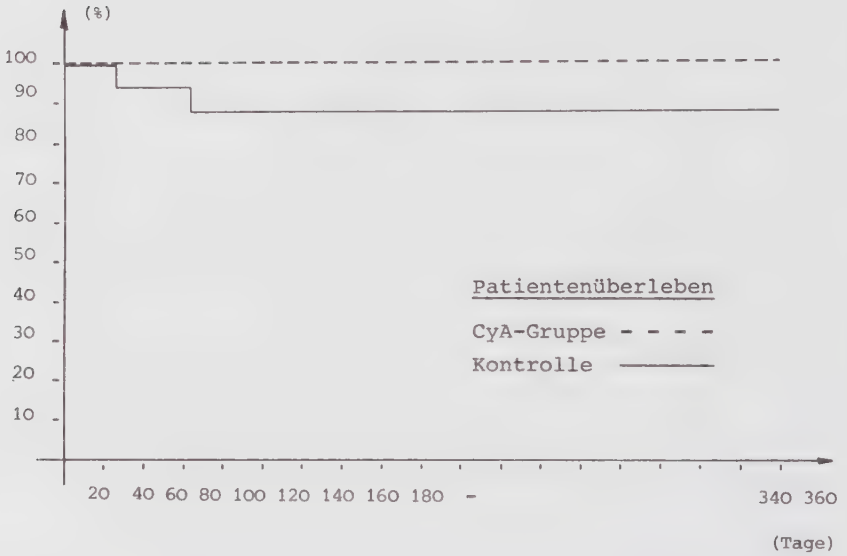
In der Kontrollgruppe ergaben sich für die neun Patienten mit Organfunktion über 12 Monate folgende Daten:

$1.78 (\pm 1.99)$ Dialysen pro Patient, wobei in vier Fällen keine, in einem Fall fünf Dialysen notwendig waren.

6. Übersicht.

	CyA	Kontrolle
n	15	16
Patientenüberleb.	15 (100 %)	14 (88 %)
Organüberleben	11 (73 %)	9 (56 %)
Organüberleben mit stabiler Funk- tion nach 12 Mon.	10 (67 %)	7 (44 %)
Konversionen	4 (27 %)	1 (6 %)
Abbruch der immun- suppressiven Thera- pie	2 (13 %)	3 (19 %)
Dialysen nach Transplantation	$3.27 (\pm 3.1)$	$1.78 (\pm 1.99)$

7. Graphische Darstellungen: Patientenüberleben
und Organüberleben



8. Zusammenfassung wichtiger Laborwerte:

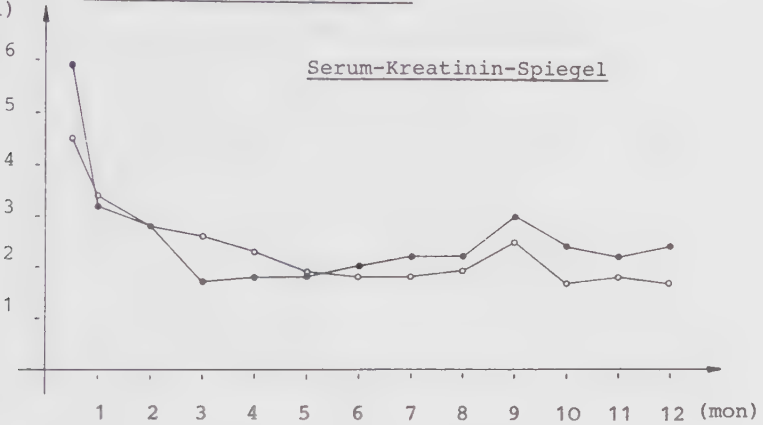
Monate		0	0,5	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
S-Kreatinin (mg/100 ml)	CyA		4,5 +2,4	3,4 +2,5	2,8 +2,2	2,6 +1,9	2,3 +1,8	1,9 +0,4	1,8 +0,4	1,8 +0,5	1,9 +1,0	2,5 +2,5	1,7 +0,5	1,8 +0,5	1,7 +0,5
	K		5,9 +2,6	3,2 +2,6	2,8 +2,6	1,7 +0,5	1,8 +0,8	1,8 +0,8	2,0 +0,9	2,2 +1,3	2,2 +1,4	3,0 +3,2	2,4 +1,6	2,2 +1,4	2,4 +1,4
S-Kreatinin für Patienten mit Organüberleben > 12 Monate	CyA		4,9 +2,5	3,2 +2,3	2,1 +0,8	2,1 +0,7	1,9 +0,5	1,9 +0,4	1,8 +0,5	1,8 +0,5	1,7 +0,5	1,8 +0,5	1,7 +0,5	1,8 +0,5	1,7 +0,5
	K		5,1 +2,0	1,7 +0,6	1,6 +0,4	1,6 +0,5	1,7 +0,7	1,8 +0,9	2,0 +1,0	2,1 +1,3	2,3 +1,5	2,1 +1,4	2,4 +1,6	2,2 +1,4	2,4 +1,4
Bilirubin (mg/100 ml)	CyA	0,9 +0,5	0,9 +0,3	1,1 +0,8	1,0 +0,8	0,8 +0,4	0,8 +0,5	0,8 +0,4	0,8 +0,3	0,9 +0,3	0,8 +0,3	1,0 +0,5	1,0 +0,6	1,1 +0,7	1,0 +0,4
	K	0,9 +0,3	0,7 +0,2	0,6 +0,1	0,7 +0,3	0,6 +0,2	0,8 +0,6	0,7 +0,3	0,8 +0,4	0,8 +0,2	0,8 +0,3	0,9 +0,4	0,9 +0,5	0,9 +0,4	0,9 +0,5

CyA: CyA - Gruppe
K: Kontrollgruppe

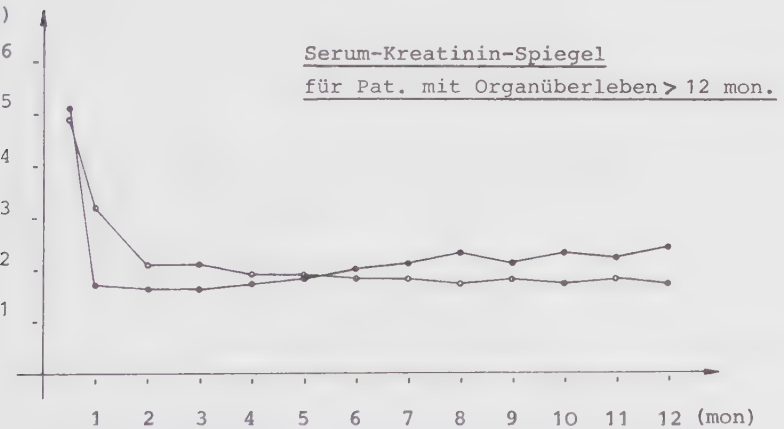
Monate		0	0,5	1	3	6	12	
Kalium (mmol/l)	CyA		4,8 ±0,6	5,1 ±1,0	5,1 ±0,8	5,0 ±0,7	4,8 ±0,8	
	K		4,3 ±0,7	4,6 ±0,4	4,3 ±0,2	4,3 ±0,6	4,2 ±0,7	
Harnstoff (mg/100 ml)	CyA		77 ± 37	47 ± 33	39 ± 17	37 ± 17	40 ± 22	
	K		85 ± 30	51 ± 39	27 ± 10	32 ± 18	53 ± 52	
Harnsäure (mg/100 ml)	CyA		4,4 ±2,5	9,7 ±2,3	7,9 ±3,1	8,3 ±2,4	7,3 ±1,5	7,0 ±1,2
	K		5,4 ±2,4	8,7 ±2,4	6,0 ±2,3	5,5 ±1,6	6,3 ±2,1	6,0 ±2,1
Hb (g/100 ml)	CyA		8,6 ±2,0	8,1 ±1,2	9,0 ±1,1	12,0 ±1,6	12,4 ±2,0	12,9 ±2,1
	K		8,6 ±1,5	7,1 ±0,9	8,6 ±1,7	13,1 ±1,7	13,7 ±2,4	14,0 ±3,0
alk. Phosphatase (U/l)	CyA		291 ±338	201 ±227	311 ±221	274 ± 89	269 ± 95	189 ± 77
	K		223 ±322	112 ± 84	138 ±128	115 ± 48	117 ± 41	100 ± 35
GOT (U/l)	CyA		10 ± 8	13 ± 13	12 ± 7	13 ± 12	18 ± 22	10 ± 4
	K		8 ± 4	8 ± 6	8 ± 4	8 ± 4	8 ± 3	6 ± 2
GPT (U/l)	CyA		11 ± 8	19 ± 24	12 ± 12	17 ± 26	30 ± 50	12 ± 7
	K		8 ± 4	18 ± 27	15 ± 13	8 ± 7	8 ± 4	7 ± 4
(U/l)	CyA		13 ± 6	16 ± 12	16 ± 13	16 ± 11	14 ± 11	10 ± 3
	K		12 ± 6	18 ± 11	19 ± 9	16 ± 18	12 ± 9	10 ± 4

8.1 Graphische Darstellung der Serum-Kreatininwerte
in Relation zur CyA-Dosis

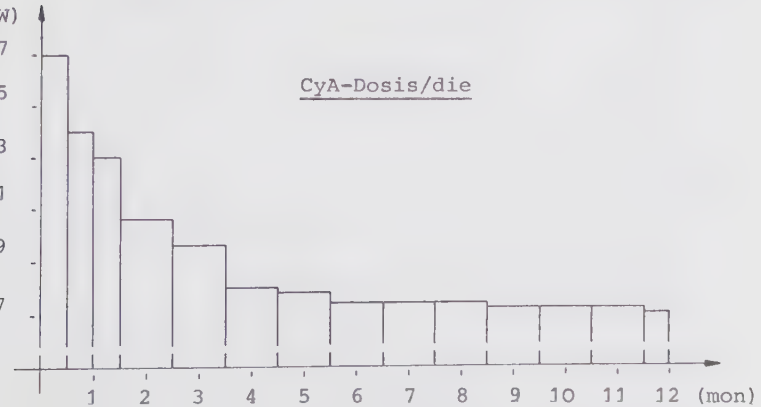
(mg/100ml)



(mg/100ml)

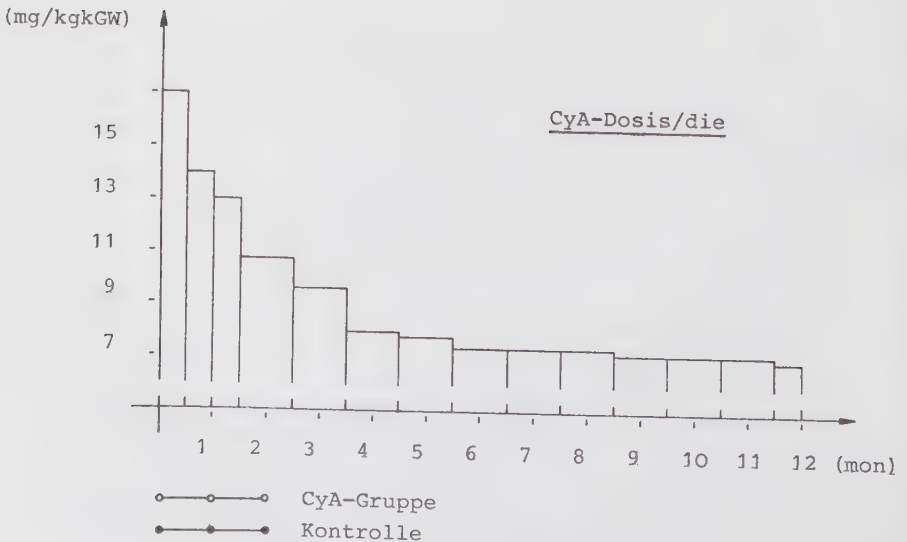
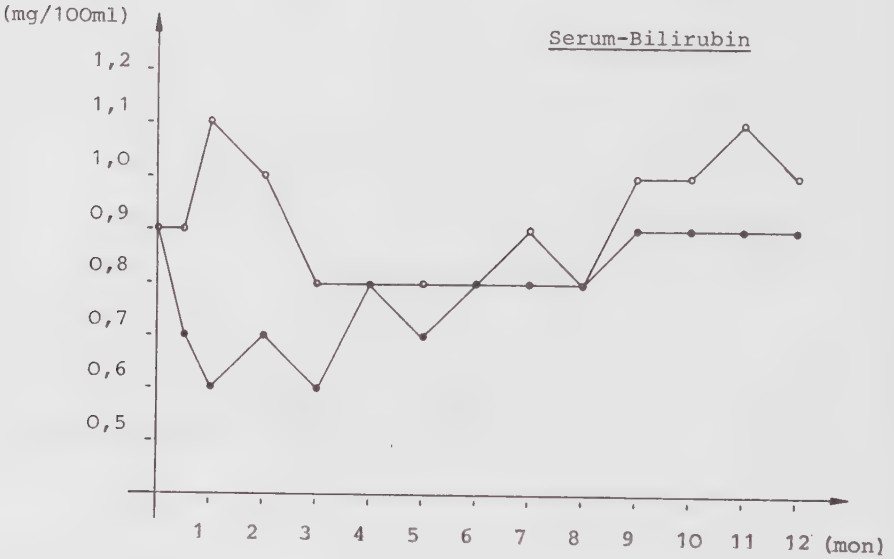


(mg/kg/kGW)



○—○ CyA-Gruppe

8.2 Graphische Darstellung der Serum-Bilirubinwerte in Relation zur CyA-Dosis



9. Abstoßungskrisen: In der CyA-Gruppe fand sich ein "non-responder", der keine Zeichen einer Abstoßung des Transplantats zeigte. Auf die anderen Patienten kamen im Schnitt 2.1 Abstoßungskrisen, wobei die erste durchschnittlich am 16. Tag einsetzte.

Die histologische Differenzierung ergab bei fünf der zehn untersuchten Patienten in allen Biopsien die Zeichen einer rein zellulären Abstoßung, bei drei Patienten zunächst zelluläre, im weiteren Verlauf dann auch humorale Abstoßungszeichen und in zwei Fällen von Anfang an zelluläre und humorale Merkmale. In vier Fällen blieb die Histologie aus klinischen Gründen, oder wegen Verweigerung des Patienten aus.

Die Gesamtmenge der für die Abstoßungstherapie eingesetzten Steroide lag im Durchschnitt bei 4296 mg pro Patient.

Dem Vergleichskollektiv gehörten zwei "non-responder" an. Im Durchschnitt machten die weiteren Patienten 2.0 Abstoßungskrisen durch, die erste im Mittel am 7. Tag nach Transplantation.

Im histologischen Bild fanden sich bei einem Patienten eine rein zelluläre Abstoßung, bei sechs Patienten zelluläre Reaktionen mit Übergang zum humoralen Typ, in einem Fall ein Mischtyp, einmal eine hyperakute humorale Abstoßung und einmal eine partielle Parenchymnekrose ohne Abstoßungszeichen, wie sie mit einem oberen Polinfarkt zu vereinbaren ist. In dieser Gruppe wurde bei 11 Patienten die Diagnose histologisch differenziert, davon im Fall der hyperakuten Abstoßung erst nach der Nephrektomie.

Zur Abstoßungstherapie benötigte man gemittelt 4179 mg Steroide pro Patient. Dazu kamen 31.1 g ALG pro Patient, bezogen auf 12 Patienten und in einem Fall 10 x 220 mg ATG.

In der CyA-Gruppe bestand bei zwei Patienten, entsprechend 13 %, ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen Organverlust und Abstoßungsreaktion. In den beiden anderen Fällen kam es einmal erst durch das Absetzen der immunsuppressiven Therapie zur Abstoßung und in der Folge zum Organverlust. In einem weiteren Fall entwickelte sich nach Abbruch der immunsuppressiven Therapie aus einer latenten Abstoßung die irreversible Krise.

Bei den Kontrollpatienten konnte man in vier Fällen, entsprechend 25 %, eine eindeutige Beziehung zwischen Organverlust und Abstoßungsgeschehen sehen. In einem Fall führte das Ende der immunsuppressiven Behandlung zur irreversiblen Abstoßung, zwei Patienten verstarben nach Therapieunterbrechung an den Folgen schwerer Infektionen.

9.1 Übersicht:

	CyA	Kontrolle
<u>Abstoßungskrisen</u> pro Patient	2.1 ($\pm$ 1.1)	2.0 ($\pm$ 1.3)
Organverlust infolge Abstoßung	2 (13 %)	4 (25 %)
"non-responder"	1	2
Beginn der		
1. Abstoßung	16 ($\pm$ 38)	7 ($\pm$ 6)
2. Abstoßung	49 ($\pm$ 58)	40 ($\pm$ 45)
3. Abstoßung	80 ($\pm$ 95)	76 ($\pm$ 49)
(Tage nach OP)		
<u>Histologie:</u>		
rein zelluläre Reaktion	5	1
Übergang vom zell. zum hum. Typ	3	6
Mischtyp	2	1
hyperakute hum. Abstoßung	-	1
<u>Therapie:</u>		
kumulative Methylpred- nisolonosis pro Patient	4296 ($\pm$ 2110)	4179 ($\pm$ 2025)
Grad der Abstoßung	1.5 ($\pm$ 0.6)	1.6 ($\pm$ 0.8)

10. Chirurgische Komplikationen: In beiden Gruppen traten je zwei Nierenarterienstenosen auf, Eine davon war so ausgeprägt, daß sie der Dotterung zugeführt werden mußte. Darüberhinaus sah man in der CyA-Gruppe ein Wundhämatom und in der Vergleichsgruppe eine Wundfistel und zwei Lymphocelen.

Die Blutungszwischenfälle nach Biopsie zeigt nachfolgende Tabelle:

	CyA	Kontrolle
Gesamtzahl der Biopsien	17	18
schwere Blutungen nach Biopsie	4 (24 %)	-

11. Nebenwirkungen und interkurrente Erkrankungen:

Nebenwirkung	CyA	Kontrolle	Schlüssel
Hirsutismus	14 (93 %) 2.6 ($\pm 2,5$) 1.3 ($\pm 0,5$) 6.1 ($\pm 3,9$)	3 (19 %) 3.7 ($\pm 3,8$) 1.0 (± 0) 1.7 ($\pm 0,6$)	betroffene Patienten Erstmanifestation 1) Schweregrad 2) Dauer 3)
Tremor	10 (67 %) 1.5 ($\pm 1,5$) 1.1 ($\pm 0,1$) 5.0 ($\pm 3,9$)	7 (44 %) 1.4 ($\pm 1,7$) 1.0 (± 0) 2.6 ($\pm 1,6$)	
Cushing	3 (20 %) 2.0 ($\pm 1,0$) 1.1 ($\pm 0,1$) 5.5 ($\pm 6,4$)	12 (75 %) 2.7 ($\pm 3,7$) 1.2 ($\pm 0,3$) 4.3 ($\pm 3,5$)	
Gesichtsödem	4 (27 %) 2.0 ($\pm 1,4$) 1.2 ($\pm 0,2$) 2.8 ($\pm 2,2$)	10 (63 %) 3.0 ($\pm 3,6$) 1.1 ($\pm 0,1$) 1.8 ($\pm 1,1$)	
Gingiva- hypertrophie	10 (67 %) 3.0 ($\pm 3,3$) 1.2 ($\pm 0,5$) 3.7 ($\pm 3,1$)	1 (6 %) 5 1.3 4	
Übelkeit	7 (47 %) 3.4 ($\pm 3,5$) 1.4 ($\pm 0,8$) 1.7 ($\pm 1,9$)	3 (19 %) 7.0 ($\pm 4,4$) 1.3 ($\pm 0,6$) 1.0 (± 0)	
Appetit- losigkeit	4 (27 %) 1.9 ($\pm 1,5$) 1.6 ($\pm 0,8$) 1.3 ($\pm 0,5$)	2 (13 %) 1.5 ($\pm 0,7$) 1.0 (± 0) 1.0 (± 0)	

Nebenwirkung	CyA	Kontrolle	Schlüssel
Haarausfall	6 (40 %)	4 (25 %)	betroffene Patienten
	1.3 ($\pm 0,6$)	6.5 ($\pm 2,6$)	Erstmanifestation 1)
	1.2 ($\pm 0,4$)	1.1 ($\pm 0,2$)	Schweregrad 2)
	1.3 ($\pm 0,5$)	2.3 ($\pm 1,0$)	Dauer 3)
Muskel- schwäche	6 (40 %)	3 (19 %)	
	0.9 ($\pm 0,6$)	1.2 ($\pm 0,8$)	
	1.3 ($\pm 0,4$)	1.0 (± 0)	
	1.5 ($\pm 0,5$)	2.0 ($\pm 1,0$)	
Hautausschlag bzw. Akne	4 (27 %)	5 (31 %)	
	5.1 ($\pm 3,6$)	4.0 ($\pm 3,3$)	
	1.2 ($\pm 0,4$)	1.7 ($\pm 0,4$)	
	2.1 ($\pm 2,0$)	1.4 ($\pm 0,5$)	
Hautbrennen	5 (33 %)	0	
	1.6 ($\pm 1,3$)		
	1.6 ($\pm 0,5$)		
	1.2 ($\pm 0,4$)		
Knochen- und Gelenk- schmerzen	3 (20 %)	0	
	2.3 ($\pm 1,5$)		
	1.7 ($\pm 1,2$)		
	1.0 (± 0)		
Knochenmark- depression	1 (7 %)	4 (25 %)	
	2.0	2.0 ($\pm 1,4$)	
	2.0	1.3 ($\pm 0,5$)	
	1.0	1.3 ($\pm 0,5$)	

Schlüssel: 1) "Erstmanifestation" bedeutet, in welchem Beobachtungsmonat die Nebenwirkung zum ersten Mal beobachtet wurde.

2) "Schweregrad" bezeichnet den gemittelten Wert der dreistufigen Gradeinteilung, nach der eine Nebenwirkung in jedem Beobachtungsmonat eingestuft wurde.

3) "Dauer" steht für die Anzahl der Beobachtungsmonate, in denen eine Nebenwirkung gesehen wurde.

In der CyA-Gruppe traten bei einem Patienten anhaltende psychische Störungen auf, die aber anamnestisch bereits bekannt waren. Vier Patienten der Kontrollgruppe litten an passageren psychischen Veränderungen leichteren Grades.

An weiteren seltenen Nebenwirkungen und interkurrenten Erkrankungen sind in der CyA-Gruppe zu erwähnen: Visusminderung durch Katarakt in zwei Fällen, bei zwei Patienten vorübergehende Diarrhoen, einmal unklarer Schwindel und bei einem Patienten ein, nach Konversion aufgetretener, reversibler, jedoch ausgeprägter Diabetes mellitus.

Die Kontrollpatienten zeigten in jeweils einem Fall eine vorübergehende Diarrhoe und eine kurzdauernde Obstipation. Bei einem Patienten trat im 12. Beobachtungsmonat eine Visusverminderung durch eine beginnende Katarakt ein.

Ein Pneumothorax nach Pneumonie, eine Urethrastriktur und in zwei Fällen Knoten in der weiblichen Brust, die sich beidemale als gutartig herausstellten, ergänzen in der CyA-Gruppe das Bild.

In der Kontrollgruppe sind in einem Fall Extrasystolen, eine akute Lumbago, zwei Urethrastrikturen und ein Nephrotisches Syndrom mit Mikrohämaturie und Blutdruckanstieg zu verzeichnen.

Je fünf Patienten in beiden Gruppen zeigten während der Beobachtungszeit erhöhte Blutdruckwerte, die wiederum in beiden Kollektiven je zweimal durch Nierenarterienstenosen verursacht waren.

11.1 Organtoxische Nebenwirkungen: Bei den Patienten der Kontrollgruppe trat in zwei Fällen eine vermutlich azathioprinbedingte Hepatopathie auf. Bei einem dieser Patienten blieb die Nierenfunktion bei einer anhaltenden leichten Hyperbilirubinämie und normalen Transaminasen stabil. Im anderen Fall resultierte nach Umstellung auf Cyclophosphamid die irreversible Transplantatabstoßung.

In der CyA-Gruppe sind bei nachfolgenden Patienten organotoxische Auswirkungen von Cyclosporin A zu diskutieren:

- Patient 1 Nach Ablauf der ersten beiden Behandlungs-
 wochen stellt sich eine Hyperbilirubinämie
 ein. Das Gesamtbilirubin erreicht Maximal-
 werte bis 3.3 mg/100 ml und liegt ab dem
 fünften Monat wieder im Normbereich. Die
 GOT ist in der zweiten Woche mit 38 U/l,
 die Gamma-GT mit 35 U/l im dritten Monat
 reversibel erhöht.
- Die Serumkreatininwerte verbleiben erst im
 zweiten Halbjahr beständig unter 2 mg/100 ml.
- Patient 5 Die zunächst unzureichende Nierenfunktion
 nimmt nach Dosisreduktion um 30 % fortlaufend
 zu und bleibt ab dem zweiten Monat unter
 2 mg/100 ml. Am fünften Tag wird klinisch
 eine Abstoßungskrise diagnostiziert, die
 gut auf eine dreitägige Methylprednisolon-
 therapie anspricht. Mikrohämaturie.
- Die PTT sinkt kurzfristig auf 70 % ab, um
 sich mit zunehmender Nierenfunktion wieder
 zu normalisieren. Die Leberwerte bleiben im
 Normbereich.
- Patient 7 Die anfangs unzureichende Nierenfunktion
 bessert sich, nach Dosisreduktion um 30 %,
 nur sehr zögernd. Histologisch sind eine
 akute zelluläre Abstoßung und eine ATN ge-
 sichert.

Gleichzeitig besteht eine deutliche Leberdysfunktion mit Anstieg von Bilirubin (bis 1.3 mg/100 ml) und der Transaminasen. Die Leberwerte erreichen nach einer weiteren Dosisreduktion im zweiten Monat die Norm.

Patient 15 Verlust der Organfunktion bei histologisch gesicherter, zuerst zellulärer, dann aber vor allem humoraler Abstoßung. Das Abstoßungsgeschehen ist auch nach Konversion nicht aufzuhalten. Dabei ist nach einer Infektion und bei bestehender Leukopenie die immunsuppressive Therapie herabgesetzt. Bilirubinanstieg bei normalen Transaminasen bis zu 3.2 mg/100 ml.

Patient 17 Initial ungenügende Nierenfunktion und nach einer Woche klassische Zeichen einer Abstoßungskrise. Gleichzeitig Bilirubinerhöhung bis 1,2 mg/100 ml und Transaminasenanstieg (GOT 45, GPT 73, Gamma-GT 52 U/l). Nach Dosisreduktion um 30 %, bei gleichzeitiger Abstoßungstherapie, kontinuierlicher Abfall der Kreatininwerte und Normalisierung aller Leberwerte.

Patient 22 Von Beginn an eingeschränkte und, bei gesicherter mäßiggradiger zellulärer Abstoßung mit den Zeichen einer ATN, weiter rückläufige Nierenfunktion. Eine Dosisreduktion um 30 % am 7. Tag bringt keine Besserung der Transplantatfunktion. Erst nach Konversion auf

konventionelle Therapie verbessert sich die Nierenfunktion deutlich und bleibt bei Kreatininwerten um 2 mg/100 ml leicht eingeschränkt, jedoch stabil.

Das Bilirubin steigt erstmals nach neun Monaten deutlicher an, normalisiert sich wieder und zeigt im 12. Monat einen Anstieg auf 1.7 mg/100 ml. Die Transaminasen liegen durchgehend im Normbereich.

Patient 24 Die Nierenfunktion ist in den ersten Monaten mit Kreatininwerten um 2.5 mg/100 ml deutlich eingeschränkt und bessert sich mit fallender CyA-Dosis zunehmend, bleibt aber mit Werten um 1.7 mg/100 ml leicht vermindert.

Das Bilirubin steigt im zweiten Halbjahr geringfügig an und erreicht nur im 11. Monat den deutlich erhöhten Wert von 1.4 mg/100 ml. Im fünften und sechsten Monat ist ein passagerer Transaminasenanstieg ohne Bilirubinerhöhung zu verzeichnen.

Patient 27 In den ersten beiden Wochen nach Transplantation steigen Bilirubin und Transaminasen an. Nach vorzeitiger Senkung der CyA-Dosis sind die Leberwerte rasch reversibel.

Die anfangs stark eingeschränkte Nierenfunktion bessert sich nach Abstoßungstherapie. Eine akute, mittelgradige, zelluläre Abstoßung ist histologisch gesichert. Vom zweiten Monat an verschlechtert sich die Organfunktion fortlaufend. Histologisch besteht eine schwere

vorwiegend zelluläre, Abstoßung. Nach Abbruch der immunsuppressiven Therapie wegen einer schweren Pneumonie kommt es zur irreversiblen Abstoßung des Transplantats.

Patient 29 Nach Ablauf der ersten beiden Wochen steigen die Transaminasen bei schon vorbestehender Bilirubinerhöhung an. Eine Dosisverminderung bringt keine Besserung. Die Leberdysfunktion besteht über den ganzen Beobachtungszeitraum fort. Die Leberwerte erreichen folgende Maximalwerte: Bilirubin 2.8 mg/100 ml, GOT 53, GPT 102, Gamma-GT 148 U/l. Die Hepatitisserologie bleibt negativ.

Der Patient zeigt über den gesamten Verlauf keinerlei Abstoßungszeichen. Die Nierenfunktion ist über die ganze Zeit stabil, aber bei Kreatininwerten zwischen 2,0 und 2.7 mg/100 ml deutlich herabgesetzt.

11.2 Organtoxische Nebenwirkung im Einzelverlauf:

Patient 17

Tage	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	30	90
S-Kreatinin (mg/100 ml)		10,2	11,1	11,6	12,7	7,8	8,7	9,5		6,2	5,6	4,7	4,0	3,8	1,5	1,2
Dialysen					D			D								
Bilirubin (mg/100 ml)	0,6					1,2		1,1	1,2						0,7	0,6
GOT (U/l)	9					45		15	8				9		11	12
GPT (U/l)	6					73		45	27				71		11	10
GGT (U/l)	6					52		36	34				33		14	6
CyA-Dosis (mg/kg KGW die)		17	17	17	17	17	17	17	17	12	12	12	12	12	12	10
Methylprednisolon (mg)							500	500	500							

Patient 7

Tage	0	1	2	3	4	5*	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	30	90
S-Kreatinin 1)		7,4	8,6	10,9	10,3	11,9	10,1	11,3	8,8	9,1	9,9	9,3	8,4	6,7	6,3	5,9	5,2	5,1	2,9	1,8
Dialysen				D		D		D												
Bilirubin 1)	0,6			0,6			0,5				1,2							1,3	1,3	0,7
GOT (U/l)	4			4			4				8							5	10	4
GPT (U/l)	4			4			5				23							10	19	9
GGT (U/l)	12			12			23				46							32	23	20
GyA-Dosis 2)		17	17	17	17	17	17	17	17	8	8	12	12	12	12	12	12	12	12	9
CyA-Spiegel 4)				140							550		575							
Methylpredni- solon 3)							500	500	500		500	500	500						1500	

* am 5. Tag histol. Nachweis einer akuten mittelschweren zellulären Transplantatreaktion

1) (mg/100 ml)

2) (mg/kg KGW die)

3) (mg)

4) (µg/l)

11.3 Infektionen: In der CyA-Gruppe waren folgende Infektionen zu beobachten, bzw. differentialdiagnostisch gegen medikamentös-toxische Effekte abzugrenzen:

- ein klinisch diagnostizierter generalisierter, hochfieberhafter Infekt viraler Genese mit Hepatitis, Pankreatitis, Pericarditis; Organverlust nach Abbruch der immunsuppressiven Therapie;
- ein fieberhafter Virusinfekt mit transitorischer Funktionsminderung des Transplantats; klinische Diagnose;
- ein klinisch diagnostizierter fieberhafter Virusinfekt; serologisch Nachweis einer Hepatitis B und einer Immunität gegen Hepatitis A; vor Transplantation negative Serologie;
- einmal serologischer Nachweis einer Hepatitis B mit typischen Laborzeichen, aber ohne die klinischen Zeichen einer Virusinfektion; gleichzeitig serologisch V.a. Reaktivierung einer latenten EBV-Infektion;
- einmal V.a. akute Virushepatitis mit typischen Transaminasenbewegungen; transitorische infektions- und/oder medikamentös bedingte Nierenfunktionsminderung; Serologie negativ;
- bei einem Patienten V.a. Virushepatitis mit späterem Übergang in eine chronisch persistierende Hepatitis; DD: CyA-bedingte Leberdysfunktion mit Entwicklung einer chronischen medikamentös-toxischen Hepatopathie;
- bei zwei Patienten serologisch V.a. Reaktivierung einer latenten CMV-Infektion;
- zwei Patienten mit klinisch diagnostiziertem Herpes-simplex und einer mit einer Herpes-zoster Infektion;
- ein fieberhafter Infekt unklarer Genese ohne Minderung der Nierenfunktion;
- zwei schwere bakterielle Pneumonien, in einem Fall kurz nach Konversion; kein Erregernachweis; in beiden Fällen Organverlust nach Abbruch der immunsuppressiven Therapie;

- einmal V.a. Reaktivierung einer latenten EBV-Infektion;
- 11 Harnwegsinfektionen bei acht Patienten; bakteriologische Diagnose in allen Fällen (siehe Übersicht);
- eine vermutlich bakteriell bedingte Spondylitis im Bereich LWK 1/2; röntgenologische Diagnose;
- fünf banale Infekte der oberen Luftwege und eine Konjunktivitis;
- eine Shuntinfektion;
- eine Pericarditis unklarer Genese;

Bei den Patienten der Kontrollgruppe waren nachfolgende Infektionen zu verfolgen:

- zweimal fieberhafter Infekt viraler Natur ohne Erregernachweis; in einem Fall schwerer Verlauf mit azathioprin- oder virusbedingter Knochenmarkdepression und Organverlust nach Abbruch der immunsuppressiven Therapie; im anderen Fall ohne Funktionseinschränkung des Transplantats, obwohl auch hier die immunsuppressive Therapie vorübergehend drastisch reduziert werden mußte;
- drei HSV-Infektionen; klinische Diagnose;
- ein unklarer fieberhafter Infekt während einer Abstoßungskrise; DD: Fieber im Rahmen der Abstoßungskrise;
- zwei schwere bakterielle Pneumonien, in einem Fall ohne Erregernachweis, im anderen Fall durch Legionella pneumoniae verursacht; beidemal kamen die Patienten durch die Infektion zu Tode;
- eine Pyelonephritis durch E. coli;
- sieben Harnwegsinfektionen; viermal bakteriologische Diagnose, dreimal kein Erregernachweis (siehe Übersicht);
- eine Subclaviakatheterinfektion mit Staph. aureus;
- eine Soorvaginitis;
- drei banale Infekte der oberen Luftwege;
- 4 x V.a. CMV-Reaktivierung, 2 x V.a. EBV-Reaktivierung;

11.3.1 Harnwegsinfektionen und ihre Erreger in der Übersicht:

Erreger	CyA n = 11	Kontrolle n = 7
E. coli	4	2
E. coli + Enterokokken	1	2
Enterokokken	1	-
Staph. albus	1	-
Klebsiella pneumoniae + Enterokokken + Proteus	2	-
Klebsiella pneumoniae + Enterokokken	1	-
Pseudomonas	1	-
unklar	-	3

11.3.2 Infektionen in der Übersicht:

Infektion	CyA	Kontrolle
fiebrhafter Allgemein- infekt viraler Genese	3 ¹⁾	2
V.a. Virushepatitis	3	-
HZV	1	-
HSV	2	3
CMV	2	4
EBV	2	2
banale Luftwegsinfekte	5	3
Konjunktivitis	1	-
Pericarditis	1 ²⁾	-
fiebrhafter Allgemein- infekt unklarer Genese	1	1 ³⁾
bakterielle Pneumonie	2	2
HWI	11	7
Pyelonephritis	-	1
andere bakt. Infekte	2	1
Virusinfekte	19	14
bakterielle Infekte	15	11
Pilzinfektionen	0	1

- 1) in einem Fall mit Hepatitis, Pankreatitis und Pericarditis; bei einem Patienten mit Hepatitis;
- 2) zuzüglich ein Fall im Rahmen eines fiebrhaften Allgemeininfekts viraler Genese;
- 3) DD: Abstoßungsfieber;

D D I S K U S S I O N

I, Allgemeiner Teil

1. Geschichte der Organtransplantation mit besonderer Berücksichtigung immunsuppressiver Therapiekonzepte:

Bereits im vorigen Jahrhundert wurden die ersten systematischen Untersuchungen über Gewebeübertragungen durchgeführt. So beschrieb G. Baronio 1804 die unterschiedliche Einheilung von Auto- und Allotransplantaten nach freier Hautübertragung beim Tier.

Die Bedeutung dieser Entdeckung wurde in dieser Zeit nicht erkannt, und die Gründe für das regelmäßige Scheitern von Fremdgewebeübertragungen blieben lange Zeit im Dunkeln.

1909 erkannten M. Borst und E. Enderlein die "Individualität" als Ursache der Gewebeunverträglichkeit. In seinem Artikel "Ueber Transplantationsimmunität", erschienen im Februar 1912 in der Münchener Medizinischen Wochenschrift, ordnete G. Schöne die Abstoßung eines Fremddtransplantats einem immunologischen Vorgang zu (36).

Es dauerte aber noch dreissig Jahre bis die Frage entschieden war, ob es sich bei der Abstoßung eines Transplantats um eine lokal-toxische, oder um eine systemische, immunologische Reaktion handelt.

Medawar zeigte 1942, daß die aktive Immunisierung des Empfängers zur Transplantatabstoßung führt und legte somit den Grundstein für das Konzept einer immunsuppressiven Therapie bei der Organübertragung.

Bereits 1902 war von E. Ullmann in Wien die erste erfolgreiche experimentelle Nierentransplantation durchgeführt worden. Damit war gezeigt, daß ein denerviertes und von der lymphatischen Entsorgung abgeschnittenes Organ seine Funktion aufnehmen kann.

Wenn nach diesem Erfolg die technischen Probleme der Organübertragung lösbar schienen, blieben jedoch die biologischen Schwierigkeiten so unüberschaubar, daß zunächst ein Stillstand in der weiteren Entwicklung eintrat.

Den entscheidenden Impuls bekam die Transplantationschirurgie, als in Boston im Jahr 1954 die erste erfolgreiche Isotransplantation am Menschen zwischen ein-eigenen Zwillingen durchgeführt wurde.

Bis zum Beginn der sechziger Jahre wurden bedingt durch die Einführung der Hämodialyse und die Weiterentwicklung der Operationsmethoden die Voraussetzungen für den Eintritt in die klinische Ära der Transplantationsmedizin geschaffen.

Neben ethischen, rechtlichen und logistischen Fragen stand die Entwicklung geeigneter immunsuppressiver Therapieverfahren ganz im Mittelpunkt, obgleich man glaubte, daß durch eine exaktere Histokompatibilitäts-testung die immunsuppressive Behandlung in ihrer Bedeutung wieder zurücktreten würde (33).

Ganzkörperbestrahlung war das erste klinisch eingesetzte Verfahren zur Immunsuppression. Die Infekt-abwehr wurde jedoch so sehr beeinträchtigt, daß man versuchen mußte, gezielter vorzugehen. Der selektiven Verminderung von Lymphozyten dienten lokale Transplantatbestrahlung, Splenectomie, Thymectomie und Lymph-drainage über eine äußere Ductus-Thoracicus-Fistel. Durch Antigenüberladung des Empfängerorganismus strebte man eine spezifische Immuntoleranz an. Dazu wurden entweder lysierte Spenderleukozyten, oder ly-siertes Milz- und Lebergewebe des entsprechenden Organ-spenders nach Transplantation verabreicht (33,34,35).

Der erste entscheidende Schritt nach vorne gelang durch die Einführung der medikamentösen Immunsuppression. Bereits 1952 hatte R. Baker die günstige Wirkung von Kortikosteroiden auf das Überleben von Allotransplantaten entdeckt. Dennoch wurden die Nebennierensteroidoide zunächst nicht eingesetzt (37).

Methotrexat und 6-Mercaptopurin, die ersten klinisch erprobten Immunsuppressiva, beeinträchtigten die Infektabwehr so stark, daß nur sehr begrenzte Erfolge möglich waren.

Mit Azathioprin, einem Imidazolderivat des 6-Mercaptopurins, wurde 1961 ein Wirkstoff eingeführt, der, bei ausgeprägter immunsuppressiver Wirkung, eine vergleichsweise geringe Knochenmarksuppression und eine weniger starke Herabsetzung der Infektabwehr zeigte.

Actinomycin C, ein stark cytotoxischer Stoff, wurde in der Therapie von Abstoßungskrisen gegeben.

Schon in den folgenden Jahren wurde das bisher gültige Therapiekonzept erarbeitet: die Kombination von Azathioprin mit Kortikosteroiden. In den Jahren '63-'66 erreichte man damit bereits Organüberlebensraten im ersten Jahr von 80 % bei Verwandtennierenübertragungen und von 50 % bei der Verwendung von Leichennieren (35).

Seither wurde das therapeutische Arsenal nur noch durch die Entwicklung von Antilymphozytenglobulin und Anti-thymozytenglobulin erweitert. Diese heterologen Antiseren, die unter großem Aufwand durch Immunisierung von Tieren mit humanen Lympho- bzw. Thymozyten gewonnen werden, setzt man zur Bekämpfung von Abstoßungskrisen ein (39).

Zwei Verfahren haben sich eingebürgert, welche durch Auswahl geeigneter Empfänger, bzw. durch Empfängervorbehandlung, die Transplantatabstoßung eingrenzen sollen.

Seit 1964 versucht man durch Histokompatibilitäts-
testung einen geeigneten Empfänger für ein Spender-
organ auszuwählen. Bis heute konnte nur bei Verwandten-
nierentransplantationen eindeutig gezeigt werden, daß
der Grad der HLA-Übereinstimmung einen Einfluß auf das
Organüberleben hat (44).

Dagegen ist die positive Wirkung einer Transfusions-
vorbehandlung mit Vollblut oder gewaschenen Erythro-
zyten und nachfolgender konventioneller immunsuppressiver
Therapie gesichert (38).

Auch wenn sich die allogene Nierentransplantation neben
der chronischen Hämodialyse in der Therapie der termi-
nalen Nierensinsuffizienz etablieren konnte, bleibt es
ein dringendes Anliegen der Transplantationsmedizin,
die immunologischen Abwehrreaktionen des Empfängerorganis-
mus gezielter zu beeinflussen, das heißt, bei geringeren
Nebenwirkungen eine verbesserte Immuntoleranz zu erzielen.

2. Der derzeitige Stand der immunsuppressiven Therapie

2.1 Die spezifische Immuntoleranz

Die antigenspezifische Unterdrückung der Immunabwehr
eines Organempfängers bleibt das Ziel der immunsuppres-
siven Behandlung von Transplantationspatienten. Im Tier-
experiment konnte gezeigt werden, daß der immunologisch
unreife Neugeborenenorganismus ein allogenes Knochenmark-
transplantat nicht abstößt, und darüber hinaus eine spe-
zifische Toleranz gegenüber syngenen Gewebe entwickelt
(40,41).

2.1.1 Ganzkörperbestrahlung: Das lymphatische Gewebe ist
außerordentlich strahlenempfindlich. Dies trifft beson-
ders für die kleinen Lymphozyten zu, denen eine wichtige
Rolle bei der Transplantatabstoßung zukommt.

Um das Überleben von Allotransplantaten zu verlängern, mußte mit etwa 300 rad bestrahlt werden, wodurch es, bedingt durch die Strahlensensitivität aller schnell regenerierenden Gewebe, zu unbeherrschbaren gastrointestinalen und hämatopoetischen Komplikationen kam. Durch die strahleninduzierte Knochenmarkshemmung entwickelte sich eine Panzytopenie, die, zusammen mit einer verminderten Phagozytosefähigkeit des RHS, zu einer stark vermehrten Empfänglichkeit gegenüber vor allem bakteriellen Infektionen führte. Begünstigt wurde das Entstehen von Infektionen noch durch Hämatome in der Haut und im Gastrointestinaltrakt, die das Eindringen von Erregern erleichterten. Die Ganzkörperbestrahlung, die zur Erzeugung einer unspezifischen Immunsuppression auch ohne konsekutive Knochenmarkstransplantation ausgeführt wurde, hat man wegen der hohen Komplikationsrate und der oft unzureichenden Immunsuppression wieder verlassen (39).

2.1.2 Total Lymphoid Irradiation: Bei diesem Verfahren wird, unter weitgehender Abschirmung von Knochen und Organen, das gesamte lymphatische Gewebe mit einer Gesamtdosis bis zu 4400 rad bestrahlt. Durch die massive Verminderung des Lymphozytenpools, wobei T-Lymphozyten besonders stark betroffen sind, erreicht man eine ausgeprägte unspezifische Immunsuppression, in der es möglich zu sein scheint, durch Gabe von Antigen einen toleranzähnlichen Zustand zu induzieren. Die klinischen Erfahrungen mit diesem im Tierversuch erarbeiteten Modell sind zu gering, als daß man derzeit schon die Erfolgsaussichten beurteilen könnte (42).

2.2 Die unspezifische Immuntoleranz

Die derzeit in der Transplantationsmedizin erzielten Erfolge beruhen in erster Linie auf der unspezifischen Suppression der Abwehrleistungen des Empfängerorganismus. Eingeführte Methoden sind die Behandlung mit ionisierenden Strahlen, die Ableitung lymphatischer Zellen über eine Ductus -thoracicus-Fistel, Splenektomie, Spondervorbehandlung und vor allem der Einsatz immunsuppressiver Medikamente, deren klinisch wichtigste den alkylierenden Substanzen (Cyclophosphamid), den Antimetaboliten (Azathioprin), den Kortikosteroiden (Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon, Dexamethason, Triamcinolon) zuzuordnen sind, oder biologische Stoffe darstellen, wie Antilymphozytenserum oder auch Cyclosporin A (39).

2.2.1 Lokale Transplantatbestrahlung: Die lokale Bestrahlung des Transplantats, in der frühen postoperativen Phase zur Verhinderung der Abstoßungsreaktion, später in der Therapie akuter Abstoßungskrisen, ist das einzige Bestrahlungsverfahren, welches heute noch klinische Anwendung findet.

Neben einem unspezifischen antiinflammatorischen Effekt, wird die Wirksamkeit vor allem auf die Zerstörung von Lymphozyten im Transplantat zurückgeführt (39).

2.2.2 Die Ductus-thoracicus-Drainage: Nach der manchmal schwierigen Kanülierung des Ductus thoracicus im linken oberen Venenwinkel, wird über mehrere Wochen Lymphe abgeleitet, was zu einer starken Reduktion des Gesamtlymphozytenpools führt. Obwohl die positive Wirkung der Methode erwiesen ist, wird sie, wegen des hohen Aufwands und einer Reihe von Komplikationen (Infektionen, abdominelle Beschwerden durch Rückstau im Ductus thoracicus nach Beendigung der Drainage, Eiweißverlust), nur in speziellen Fällen empfohlen (43).

2.2.3 Die Milzexstirpation: Die Entfernung der Milz bei Transplantatempfängern wurde mit dem Gedanken eingeführt, den Gesamtlymphozytenpool zu vermindern. Außerdem sollte die Azathioprinverträglichkeit dadurch verbessert werden, daß ein Leukozytenabbauort entfernt wurde. Die Neigung von Azathioprin, Leukopenien zu verursachen, sollte dadurch gemildert werden. Da die Relevanz dieser Effekte umstritten ist, andererseits die Milz durch Entfernen von Bakterien aus dem zirkulierenden Blut und durch vermutlich hormonelle Förderung der Phagozytose, die Infektabwehr unterstützt, wird eine Milzexstirpation nur bei Hypersplenismus empfohlen. Hier sind nach Azathioprinbehandlung ausgeprägte und prognostisch ungünstige Leukopenien zu erwarten. Die Milz sollte vor der Transplantation entnommen werden, da bei simultanem Vorgehen eine hohe Letalität besteht (39).

2.2.4 Die Spendervorbehandlung: Durch Antilymphozytenserum, Bestrahlung, cytotoxische Medikamente (Cyclophosphamid) und Methylprednisolon versucht man, über eine Verminderung der sog. Passengerleukozyten, die Immunogenität des Fremdorgans herabzusetzen. Die klinische Bedeutung dieses tierexperimentell erprobten Verfahrens kann noch nicht beurteilt werden (39).

2.2.5 Kortikosteroide: Obgleich umstritten ist, daß Kortikosteroide bei alleiniger Gabe das Überleben von Transplantaten verlängern können, gehören sie seit langem zum Basisprogramm jeder immunsuppressiven Therapie und werden, hoch dosiert, bei akuten Abstoßungskrisen eingesetzt. Sie werden stets mit anderen Immunsuppressiva kombiniert und können die Wirkung einiger dieser Medikamente potenzieren. Dies ist für Azathioprin und Antilymphozytenglobulin nachgewiesen.

Nicht alle Kortikosteroide zeigen neben der anti-inflammatorischen auch eine immunsuppressive Wirkung. Hauptsächlich werden Prednison, Prednisolon und Methylprednisolon verwendet.

Der Steroide beeinflussen über eine Störung von Transkription und Translation die Enzymsynthese. Sie bedingen eine ausgeprägte Lymphopenie, die bei den sogenannten steroidsensitiven Spezies vor allem durch Lymphozytolyse, bei steroidresistenten Spezies, zu denen der Mensch gehört, wohl durch eine Änderung des Wanderungsverhaltens bedingt ist. Daneben werden Monozyten und Makrophagen stark dezimiert und das RHS in seiner Clearance-Kapazität gehemmt. Die Zahl der Granulozyten bleibt gleich oder steigt - aufgrund verstärkter Mobilisation aus dem Knochenmark und verminderter Auswanderung ins Gewebe und in Entzündungsgebiete - sogar an. Beim Menschen ist die Antikörperbildung, wieder im Gegensatz zu steroidsensitiven Arten, praktisch steroidresistent.

Unter Kortikosteroiden kommt es gehäuft zu Infektionen mit den verschiedensten Erregern, auch mit solchen, die normalerweise apathogen sind (*Listeria monocytogenes*, *Pneumocystis carinii*). Auch andere Steroidnebenwirkungen werden häufig gesehen, wie peptisches Ulcus duodeni, seltener Ulcus ventriculi, Steroiddiabetes, aseptische Knochennekrose (37, 39).

2.2.6 Azathioprin: Azathioprin wirkt als Antimetabolit des Purinstoffwechsels und beeinflusst somit die Replikation der DNA, die Transkription zur RNA und die Translationsvorgänge bei der Proteinbiosynthese.

Durch Abspaltung der Imidazolgruppe wird Azathioprin in der Leber in 6-Mercaptopurin übergeführt und dann in weitere wirksame Metaboliten umgewandelt.

Die immunsuppressive Wirkung erklärt man sich durch den Einfluß auf die Proteinsynthese - es resultiert eine stark verminderte Antikörpersynthese - und durch noch ungeklärte Effekte der Imidazolgruppe und der verschiedenen Abbauprodukte. Die Proliferation von T-Lymphozyten wird durch Azathioprin selektiv gehemmt.

Azathioprin gehört, in Kombination mit Kortikosteroiden, zur immunsuppressiven Basistherapie. Neben einer starken Verminderung der Infekteresistenz gegenüber einem breiten Spektrum von Erregern, muß man vor allem die dosisabhängige und reversible, toxische Knochenmarkshemmung und die seltenere hepatotoxische Wirkung beachten. Aufgrund dieser Nebeneffekte ist die Dosierung individuell anzupassen und durch Kontrolle von Blutbild und Leberwerten engmaschig zu überwachen. Der Nachweis, daß Azathioprin Chromosomenaberrationen verursachen kann, zwingt zu einer langfristigen Beobachtung der Patienten und auch ihrer Nachkommen. Bisher wurde keine Steigerung der Mißbildungsfrequenz bekannt (39).

2.2.7 Antilymphozytenglobulin: Gereinigte und fraktionierte Antilymphozytenserum, die durch xenogene Immunisierung von Pferden oder Kaninchen mit menschlichen Lymphozyten für den klinischen Gebrauch gewonnen werden, enthalten spezifisch gegen humane Lymphozytenmembranen gerichtete Antikörper.

Durch direkte intravasale Zerstörung von Lymphozyten, vor allem von rezirkulierenden T-Lymphozyten, die die Vorläufer der cytotoxischen Effektorzellen und der Helferzellen der Antikörperbildung sind, kommt es zu einer ausgeprägten Lymphopenie in der Peripherie und auch im lymphatischen Gewebe, wobei vor allem die thymusabhängigen Areale betroffen sind. Daneben wird

ein rascher reversibler Abfall von Granulozyten und Monozyten gesehen.

Im Tierversuch wurde gezeigt, daß Antilymphozytenglobulin, bei Gabe vor Transplantation und in höherer Dosierung, auch die Antikörperbildung unterdrücken kann.

Klinisch wird Antilymphozytenserum immer in Kombination mit Kortikosteroiden und Azathioprin gegeben. Zum Teil wird es in der frühen Phase nach Transplantation zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen, zum Teil erst zur Behandlung von Abstoßungskrisen verwendet. Eine Reduktion der Zahl von Abstoßungskrisen, eine günstige Beeinflussung ihres Verlaufs und ein steroid-einsparender Effekt sind nachgewiesen. Besonders gut scheint die Wirkung bei Patienten zu sein, die durch Transfusionen oder eine vorangehende Transplantation sensibilisiert wurden.

Wegen der Gefahr allergischer Reaktionen, die von leichten Hauteffloreszenzen bis zum anaphylaktischen Schock reichen, wird Antilymphozytenglobulin immer erst nach einer negativen Hauttestung verordnet.

Antikörper gegen Erythrozyten und Thrombozyten müssen durch Absorptionsverfahren entfernt werden. Mittels Immunfluoreszenztechnik erkennt man Anti-Basalmembran-Antikörper, die zu einer Glomerulonephritis führen können. Davon abzugrenzen ist die Immunkomplexnephritis, die durch Antikörperbildung gegen das injizierte Immunglobulin und Ablagerung der Präzipitate an der Basalmembran zustande kommt.

Schließlich führt die Bildung von Antikörpern gegen ALG zu einer Herabsetzung der immunsuppressiven Wirkung bei längerer Behandlungsdauer und auch bei einer eventuell notwendigen Zweitbehandlung (39).

Die sehr zahlreichen anderen Medikamente, die im Tierversuch ihre immunsuppressive Potenz zeigten, haben beim Menschen, entweder wegen ihrer Nebeneffekte oder unzureichender Immunsuppression, bisher keine Anwendung gefunden, oder sind wieder verlassen worden (39).

3. Die Testsubstanz: Cyclosporin A

3.1 Rückblick: 1970 wurden zwei bislang unbekannte Stämme von fungi imperfecti entdeckt. Sie produzierten antifungale Wirkstoffe, welche 1971 als ein Gemisch von zwei Metaboliten isoliert wurden (1).

1972 zeigte Borel, daß diese Substanzen eine immunsuppressive Wirkung besitzen, ohne daß gleichzeitig ein generell cytostatischer Effekt angenommen werden muß (3).

1973 gelang die Reindarstellung von Cyclosporin A aus dem Metabolitengemisch und die Produktion durch Kulturen von *Tolypocladium inflatum* Gams. Die molekulare Struktur wurde im Jahr 1975 aufgeklärt (3,4).

Bis 1976 erkannte man folgende Merkmale der neuen Substanz:

- CyA wirkt selektiv auf Lymphozyten, wobei hauptsächlich T-Lymphozyten betroffen sind. Die verschiedenen Untergruppen der T-Lymphozyten werden wiederum unterschiedlich beeinflusst. Dabei fehlen die Zeichen einer Knochenmarktoxizität.
- CyA moduliert sowohl die humorale als auch die zellvermittelte Immunität und dämpft chronische Entzündungsreaktionen.

- CyA wirkt in der Induktionsphase der lymphoiden Zellproliferation. Es ist nicht lymphozytotoxisch, da die Inhibition der Proliferation voll reversibel ist.

- CyA wirkt bei allen getesteten Tierspezies (3).

Diese Ergebnisse gaben der weiteren Erforschung von CyA großen Auftrieb. Seit 1976 sind intensive tierexperimentelle Arbeiten im Gange, und seit 1978 wird CyA in der klinischen Transplantationsmedizin eingesetzt. 1980 gelang die Totalsynthese von CyA.

3.2 Pharmakologische Daten: CyA wird nach oraler Gabe zu 37 % resorbiert, unterliegt einem first-pass-effect von 27 % und erreicht eine absolute Bioverfügbarkeit von 27 %. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 2 - 4 h erreicht. CyA wird zu 50 % in Erythrozyten aufgenommen, zu 4 - 9 % an Lymphozyten gebunden und erreicht eine Plasmaeiweißbindung von ca. 90 %. Um alle Lymphozytenrezeptoren zu sättigen werden schätzungsweise 50 - 100 ng/ml benötigt. Die ausgeprägte Plasma-proteinbindung bedingt, daß Rückschlüsse von der Plasmakonzentration auf die klinisch relevantere Blutkonzentration erst im steady state möglich sind. CyA wird rasch und fast vollständig metabolisiert und hauptsächlich biliär eliminiert. Die Elimination der zahlreichen Metaboliten erfolgt zweiphasig mit einer ersten Halbwertszeit von ca. 2 und einer zweiten von etwa 24 h. Die totale Blutclearance beträgt 400 ml/min, die renale Clearance 0,4 ml/min bei einem Körpergewicht von 60 kg (5,6).

3.3 Auswirkungen von CyA auf das Immunsystem:

Lymphozyten scheinen der Hauptangriffsort von CyA zu sein, da sowohl Granulozytenproliferation und Makrophagenfunktion in therapeutischen Dosen nicht beeinträchtigt werden (2,8,9).

T-Lymphozyten erwiesen sich als ungleich sensibler als B-Lymphozyten (10,11,12).

Borel et al. zeigten in einer Untersuchung sogar eine vollständige Resistenz von Mäuse-B-Lymphozyten, wohingegen Kunkl und Klaus eine Subpopulation von Mäuse-B-Lymphozyten als ebenso CyA-empfindlich erkannten, wie bestimmte T-Zell-Untergruppen (13,20).

Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß CyA hochselektiv bestimmte Untergruppen von Lymphzellen beeinflusst, die für die Ausprägung einer Immunantwort verantwortlich sind.

Da die immunsuppressive Wirkung nicht auf eine Zerstörung cytotoxischer Effektorzellen zurückzuführen ist, muß man annehmen, daß CyA in die Regulation der Immunhomöostase eingreift, also in Helfer- und/oder Suppressorzellfunktionen (10).

3.3.1 CyA-Wirkung auf die zellvermittelte Immunität:

Tutschka et al. vermuteten, daß CyA zu einer Induktion alloantigenspezifischer Suppressorzellen führen kann. Damit könnte eine suppressorzellvermittelte spezifische Immuntoleranz gegenüber bestimmten Antigenen erreicht werden (14). In diesem Zusammenhang sind Ergebnisse von White et al. zu nennen: Sie erreichten bei verschiedenen Kleintierspezies, bei denen nach Organtransplantation nur kurzzeitig CyA verabreicht wurde, ein weit über den Zeitraum der immunsuppressiven Therapie hinausgehendes Organüberleben. Beim Hund konnte diese augenscheinliche Entwicklung einer spezifischen Immuntoleranz nicht induziert werden (15).

Zahlreiche andere Autoren betonen den Effekt von CyA vor allem auf die T-Helferzellen.

So beschreiben Bunjes et al., daß CyA selektiv die Bildung und/oder Freisetzung von Interleukin-2 aus aktivierten Helferzellen hemmt, sowie indirekt, über eine Suppression akzessorischer Zellen, die Interleukin-1 Sekretion aus Makrophagen einschränkt. Die Auswirkungen auf die Vorläufer der cytotoxischen Effektorzellen sollen von ihrem Reifegrad abhängen. Unreife Zellen sollen gegenüber dem Einfluß des Wachstumsfaktors Interleukin-2 resistent werden, während die cytolytische Effektivität und die klonale Entwicklung reifer cytotoxischer Effektorzellen von CyA offenbar nicht beeinträchtigt werden. Inwieweit diese in vitro an Mäusezellen gewonnenen Erkenntnisse auf die Abläufe in vivo anzuwenden sind, ist noch nicht geklärt (16).

3.3.2 Die humorale Immunantwort unter Cyclosporin A:

Obgleich eine direkte Beeinflussung von B-Lymphozyten durch CyA in den meisten beschriebenen Experimenten nicht nachgewiesen werden konnte, bzw. nur in geringem Ausmaß anzutreffen war, konnten Cammisuli et al. zeigen, daß auch eine humorale Immunantwort durch CyA unterdrückt werden kann (17).

Auch diese CyA-Wirkung wird auf eine Änderung von Helferzellfunktionen zurückgeführt.

Helferzellen spielen bei der Entwicklung einer humoralen Immunantwort eine zweifache Rolle: sie führen ruhende B-Zellen in eine aktivierte Form über, während sie gleichzeitig über weitere T-Zellpopulationen die Produktion eines auf die B-Zellen wirksamen Wachstumsfaktors bewirken. Daneben stimulieren sie die Bildung weiterer Mediatoren, die für die klonale Vermehrung und Reifung von B-Zellen zu antikörperproduzierenden Zellen unabdingbar sind (19).

Wie CyA in dieses Gefüge eingreift ist noch nicht aufgeklärt. Die Autoren nehmen an, daß die Helferzellen über eine Verminderung des Wachstumsfaktors in ihrer Reifung gehemmt werden. Diese Hypothese wird durch den Befund gestützt, daß die postulierte Hemmung der Helferzellen durch eine Zugabe von Wachstumsfaktor ins Kulturmedium voll reversibel ist (17,18).

3.3.3 Untersuchungen an humanen Lymphozyten: Untersuchungen von Kahan et al. an humanen peripheren Blutlymphozyten stützen die These, das CyA selektiv mit T-Lymphozyten, vor allem aber mit Helferzellen reagiert, deren Zahl sie bei CyA-behandelten Patienten vermindert fanden. Das Bindungsverhalten für CyA und die Austauschbarkeit durch CyA-Analoga unterschied Helferzellen eindeutig von anderen Zellpopulationen. Aufgrund ihrer Ergebnisse postulierten die Autoren die Existenz von reversiblen Rezeptoren auf Helferzellen für CyA, wie sie von Ryfell et al. für Mäuse-lymphozyten gezeigt wurden (20,21).

3.4 Die Toxizität von CyA

3.4.1 Nephrotoxizität: Nephrotoxische Nebeneffekte wurden im Tierversuch nur bei Ratten gefunden und auch hier nur bei Dosierungen, die sechsmal größer waren, als sie für eine optimale Immunsuppression benötigt wurden. Es zeigte sich vor allem ein Tubuluszellschaden mit morphologischen Veränderungen wie Vakuolisierung und Nekrose der proximalen Tubulusepithelzellen (22). Ultrastrukturuntersuchungen zeigten eine Schädigung zahlreicher Zellorganellen (23,27).

Die Glomeruli selbst werden nicht geschädigt, so daß der Rückgang des Glomerulumfiltrats als sekundäres Phänomen gedeutet wird (22).

Worauf die Tubuluszellschädigung beruht, ist noch nicht aufgeklärt. Es wird in Erwägung gezogen, ob hohe lokale Konzentrationen anzuschuldigen sind (22).

Beeinträchtigungen der Nierenfunktion wurden schon zu Beginn der klinischen Anwendung von CyA beschrieben, so daß diesem Punkt besondere Aufmerksamkeit zu schenken ist (25,26,28).

3.4.2 Hepatotoxizität: Auch diese Nebenwirkung war im Tierexperiment nur bei Ratten nachweisbar. In hoher Dosierung kam es zu fettigen zentroazinären Veränderungen der Hepatozyten, schließlich zur azidophilen Degeneration und zentroazinären Nekrosen der Leberzellen. Leberenzyme und Bilirubin waren erhöht (22). Leberdysfunktionen wurden auch schon bei den ersten klinischen Anwendungen von CyA beobachtet (25,28).

3.4.3 Entzündliche Veränderungen: Bei Ratten und bei Hunden wurden nach langdauernder hochdosierter CyA-Gabe in großer Frequenz entzündliche Zahnfleischveränderungen angetroffen.

Bei Ratten war häufig eine atrophische Gingivitis mit Störungen des Zahnwachstums, bzw. Zahnausfall zu beobachten (22).

Hunde entwickelten dagegen ein hypertrophische Gingivaentzündung, sowie eine Peridonditis und eine generalisierte Papillomatose, die zu spontanen Remissionen neigte (22).

Die Inzidenz bakterieller Infektionen war in den Tierversuchen nicht erhöht. Dies wird in erster Linie mit der Intaktheit der unspezifischen Immunabwehr bei CyA-Gabe erklärt (22).

Hypertrophische Zahnfleischveränderungen wurden ebenfalls schon zu Beginn der klinischen Ära von CyA gesehen (24).

3.4.4 Knochenmarktoxizität: Eine Knochenmarkdepression wurde in den Tierexperimenten nicht beobachtet. Selbst bei extrem hochdosierter CyA-Medikation zeigte das Knochenmark von Mäusen keine Verminderung der Zellzahlen und auch keine Proliferationshemmung von Stammzellen in vitro (22).

Eindrucksvoll ist die fehlende Knochenmarktoxizität dadurch belegt, daß Knochenmarktransplantate unter Cyclosporin A ihre immunologische Potenz entfalten können (22).

Auch in der klinischen Nierentransplantation wurde eine Knochenmarkshemmung nicht beobachtet (25).

3.4.5 Teratologische Auswirkungen, Mutagenität und Einfluß auf die Entstehung von Neoplasien:

Teratogene und mutagene Effekte wurden unter CyA-Langzeitgabe nicht beschrieben (22).

Weder Nagetiere noch eine Vielzahl größerer Säugetiere entwickelten unter Cyclosporin A eine erhöhte Anzahl von Karzinomen, noch zeigte sich ein von einem Normalkollektiv abweichendes Verteilungsmuster (22).

Auch lymphoretikuläre Tumoren, wie sie bei immunsupprimierten Tieren häufiger beschrieben werden, zeigten keine erhöhte Inzidenz (30).

Besondere Aufmerksamkeit erregten Berichte, die ein gelegentliches Auftreten von Lymphomen bei nieren-transplantierten Patienten unter CyA-Behandlung beschrieben (29). Anzumerken ist in diesem Zusammenhang, daß diese Patienten nicht ausschließlich CyA zur immunsuppressiven Behandlung erhielten, und daß die Auftretenswahrscheinlichkeit bösartiger Neubildungen bei niereninsuffizienten Patienten ohnehin erhöht ist (31).

Insgesamt wird man die organotoxischen Auswirkungen von Cyclosporin A, sowie den bisher zwar nicht erhärteten Verdacht, daß die Substanz die Ausbildung von Neoplasien fördern kann, in den Vordergrund der Beobachtungen stellen.

II. Spezieller Teil

1. Zu den Ausschlußkriterien: Bei einer solchen Vielfalt von Ausschlußkriterien kann der Einwand erhoben werden, daß darunter die Aussagekraft einer Studie leidet. Einschneidend ist vor allem die Begrenzung der Studie auf Patienten mit primär funktionierendem Organ.

Dem ist entgegenzuhalten, daß bei der klinischen Erprobung einer Substanz mit bekannten organotoxischen Nebenwirkungen Patienten mit einer Vorschädigung entsprechender Organsysteme solange ausgeschlossen sein sollten, bis die toxischen Einflüsse ausreichend kalkulierbar und differentialdiagnostisch abgrenzbar sind. Diese Ansicht fand in der Anfangszeit der CyA-Anwendung breite Zustimmung. In der letzten Zeit haben verschiedene Arbeitsgruppen auch anurische Patienten erfolgreich mit CyA behandelt (46,47,48). Ergebnisse einer kanadischen Arbeitsgruppe bestätigen jedoch die Berechtigung einer restriktiven Auswahlpraxis in den ersten CyA-Studien. Die Kanadier fanden bei primär anurischen Patienten unter CyA-Behandlung eine erhöhte Rate frühzeitiger Organverluste, eine längere initiale Hospitalisierung und höhere Serum-Kreatininspiegel im ersten Halbjahr, gegenüber konventionell behandelten primär anurischen Patienten (55).

2. Spender und Empfängerdaten beider Gruppen im Vergleich:

Keine wesentlichen Unterschiede ergaben sich bei der Verteilung der Geschlechter, bei der kalten Ischämiezeit und bei der Anast

Unterschiede zeigten sich in folgenden Bereichen: Die CyA-Patienten waren im Schnitt um fünf Jahre jünger, sie waren durchschnittlich ein halbes Jahr länger vor

Transplantation dialysiert worden und waren doppelt so oft Träger präformierter Antikörper, als die Patienten der Kontrollgruppe. Die CyA-Patienten hatten auf den AB- und DR-Loci eine etwas höhere durchschnittliche Mismatchzahl und die erste warme Ischämiezeit dauerte bei den CyA-Patienten länger als bei den Kontrollpatienten. Während in der CyA-Gruppe Glomerulonephritis und Pyelonephritis mit je sechs Fällen in gleicher Häufigkeit vorbestanden, hatten elf der Kontrollpatienten eine chron. Pyelonephritis und nur vier eine chronische Glomerulonephritis als Grunderkrankung.

Besonderes Augenmerk muß auf die Vorbehandlung der Empfänger mit Transfusionen gelegt werden. In der Gesamtstudie hat sich gezeigt, daß CyA-Patienten, die vor Transplantation nicht transfundiert worden waren, eine signifikant bessere 1-Jahres-Überlebensrate hatten, als Patienten mit mindestens drei Transfusionen. Der Hintergrund dieses überraschenden Ergebnisses ist noch nicht aufgeklärt (54). Die CyA-Patienten unseres Kollektivs hatten vor Transplantation fast doppelt so viele Transfusionen erhalten, als die Kontrollpatienten. Mit je einer Ausnahme hatten die Patienten beider Gruppen mindestens drei Einheiten Blut bekommen. Bei den Kontrollpatienten hat sich der bekannte positive Transfusionseffekt bestätigt (54).

Alle Patienten der Kontrollgruppe erhielten ihr erstes Transplantat, von den CyA-Patienten hatte einer ein Zweittransplantat bekommen.

Auswirkungen unterschiedlich langer Ischämiezeiten sollen hier nicht diskutiert werden, da durch den Ausschluß primär anurischer Patienten eine Vorselektion getroffen wurde. Es gibt Hinweise dafür, daß der nephrotoxische Effekt von CyA auf dem Boden einer ischämischen Schädigung größer ist als ohne Vorschädigung (55).

2.1 Spender und Empfängerdaten unserer Patienten im Vergleich mit den Patienten der Gesamtstudie:

	CyA (15)	CyA ges	K (16)	K ges
mittl. <u>Alter</u> (J)	29.8	37.1	35.5	37.9
<u>Zweittranspl.</u>	1	14 (12%)	-	13 (11%)
<u>durchschnittl. Mismatchgrad</u>				
HLA-AB	2.27	2.0	2.0	1.9
HLA-DR	0.96	0.68 ¹⁾	0.69	0.86 ²⁾
<u>präformierte Antikörper</u>	60%	30%	31%	26%
<u>Transfusionen</u>				
0	-	15	1	19
1 - 2	1	26	0	28
> 2	14	74	15	68

1) n = 41 2) n = 58

Um die Auswirkungen der verschiedenen aufgeführten Vorbedingungen auf das Organüberleben abwägen zu können, muß man in Betracht ziehen, daß Patienten mit Zweittransplantation und Patienten mit präformierten Antikörpern- und unter diesen vor allem wieder solche mit hohen Titern - unter CyA Therapie signifikant bessere Ergebnisse erzielen, als unter konventioneller Therapie (56). Unter den CyA-Patienten schneiden solche mit einem hohen Maß an Gewebeübereinstimmung nach dem HLA-System eher schlecht ab. Bei konventionell behandelten Patienten wirkt sich allenfalls eine gute HLA-AB Übereinstimmung günstig aus, nicht aber HLA-DR Identität (54).

3. Das Patientenüberleben: Die 1-Jahres-Überlebensraten liegen in unserem Patientengut bei 100 % für die CyA-, bei 88 % für die Kontrollpatienten. Im Gesamtkollektiv überlebten 94 % der mit CyA behandelten und 92 % der konventionell behandelten Patienten das erste Jahr (54).

In einer auf fünf Jahre Erfahrung mit CyA zurückblickenden Arbeit aus Cambridge wird eine 4-Jahres-Überlebensrate für CyA-Patienten von 86 % gegenüber 76 % für konventionell behandelte Patienten berichtet (45).

Diese Fallzahlen lassen den Schluß zu, daß unter CyA-Therapie zumindest die gleiche Patientenüberlebensrate erreicht wird, wie bei herkömmlicher Therapie.

Bemerkenswert ist, daß fünf der neuen Todesfälle in der Kontrollgruppe der Gesamtstudie durch die Folgen einer Infektion bedingt waren, wie auch die beiden Todesfälle unserer Kontrollpatienten. Von den sieben Todesfällen in der CyA-Gruppe waren nur drei auf tödlich endende Infektionen zurückzuführen (54).

4. Der Rehabilitationsgrad, der eine grobe klinische Einschätzung der Leistungsfähigkeit und des Gesamtbefindens versucht, zeigt für beide Gruppen nach sechs bzw. zwölf Monaten praktisch identische und erfreulich hohe Werte.

Eine australische Arbeitsgruppe unterstreicht, daß ihre CyA-Patienten wegen des Wegfalls des Cushing-Syndroms eine höhere Lebensqualität erreichen würden, als Patienten unter Steroid-Dauertherapie (57).

5. Das Organüberleben: Betrachtet man das 1-Jahres-Organüberleben beider Gruppen, so scheint CyA der herkömmlichen immunsuppressiven Medikation deutlich überlegen zu sein.

Mit einem Organüberleben von 73,3 % in der CyA-Gruppe und 56,3 % in der Kontrollgruppe zeigt sich in unserem Krankengut ein erheblicher Unterschied. Dieses Ergebnis wird durch die Zahlen der Gesamtstudie hochsignifikant bestätigt: CyA-Gruppe 72,7 %, Kontrollgruppe 53,2 % mit $p < 0,001$, Mantel-Cox log rank test.

In unserem Kollektiv wird der Abstand noch deutlicher, wenn man die Patienten vergleicht, bei denen nach einem Jahr noch eine stabile Nierenfunktion, ohne Zeichen einer Abstoßung, vorliegt. 67 % aller CyA-Patienten gegen 44 % der Kontrollpatienten zeigten nach einem Jahr eine stabile Transplantatfunktion.

5.1 Organüberleben und präoperative Transfusionen:

In unserem Patientengut ist der Einfluß von Tranfusionen auf das Organüberleben nicht zu studieren, da alle unsere Patienten, mit einer Ausnahme in jeder Gruppe, mindestens drei Transfusionen vor Transplantation erhalten hatten.

In der Gesamtstudie erreichten die nicht vortransfunden Patienten der CyA-Gruppe ein Organüberleben von 86,7 % gegenüber 47,4 % der Kontrollpatienten. Nach mehr als zwei Transfusionen lagen die entsprechenden Zahlen bei 68,9 bzw. 57,4 %. Die Unterschiede waren signifikant (54).

Sollte sich dieser "negative Transfusionseffekt" bei CyA-Patienten bestätigen, wäre eine weitere Verbesserung der Organüberlebenszeiten denkbar.

5.2 Organüberleben und Mismatchgrad: Unsere CyA-Patienten mit 0-mismatch-DR hatten ein Organüberleben von 64 %, mit 1-mismatch-DR von 100 %. Ein ähnliches Bild ergab sich für den AB-Locus: 67 % bei 0-1-mismatch-AB, 86 % bei 2-mismatch-AB und 60 % bei mehr als 2-mismatch-AB.

Dieses unerwartete Ergebnis wird in der Gesamtstudie hochsignifikant bestätigt: Bei fullhouse HLA-AB beträgt die 1-Jahresorganüberlebensrate nur 27 %, bei 1-2 mismatch-AB 77 %, bei mehr als zwei mismatch-AB 75 %. Die gleiche Konstellation findet sich für HLA-DR, jedoch ist der Unterschied nicht signifikant.

In der Kontrollgruppe ergibt sich, bezogen auf den Genort HLA-AB ein gegensätzliches Bild: 89 % Organüberleben bei fullhouse-AB, 50 % bei 1-2, 46 % bei 3-4 mismatch-AB. Eine gute Übereinstimmung für HLA-DR zeigte jedoch auch bei den konventionell behandelten Patienten keinen positiven Effekt (54).

Unter dem Vorbehalt, daß diese Daten durch weitere Untersuchungen bestätigt werden, lassen sie den hohen organisatorischen, finanziellen und zeitlichen Aufwand, der für die Gewebetypisierung benötigt wird, fraglich erscheinen.

5.3 Organüberleben und präformierte Antikörper:

In unserem Kollektiv hatten wesentlich mehr Patienten Antikörper gegen HLA-Antigene, als die Patienten der Gesamtstudie. 60 % unserer CyA-Patienten gegen 30 % aller CyA-Patienten, sowie 31 % unserer Kontrollpatienten gegen 26 % aller konventionell behandelten Patienten waren Träger präformierter Antikörper. Diese Patienten hatten mit 78 % in der CyA- und 60 % in der Kontrollgruppe ein eher besseres Organüberleben, als Patienten ohne Antikörper.

Eine Houstoner Arbeitsgruppe, welche die Transplantatempfänger in "high responder", "intermediate responder" und "low responder" unterteilte, kam zu dem Ergebnis, daß CyA vor allem in der Gruppe der "high responder" der konventionellen Therapie überlegen ist (56).

Somit könnte sich CyA besonders für die Risikogruppe sensibilisierter Patienten als immunsuppressives Medikament der ersten Wahl erweisen.

5.4 Organüberleben und Abstoßungskrisen: In der CyA-Gruppe war bei zwei von 15 Patienten (13 %) der Organverlust die direkte Folge der Organabstoßung, bei den Kontrollpatienten war dieser Zusammenhang bei 4 von 16 Patienten gegeben (25 %). Die Vergleichszahlen der Gesamtstudie liegen bei 31 % für die CyA-Patienten und 39 % für die Kontrollpatienten.

In den Resultaten der australischen Arbeitsgruppe um A.G.R. Sheil ist die gleiche Tendenz zu erkennen: Organverlust durch Abstoßungskrisen waren mit 17 % in der CyA-Gruppe seltener als in der konventionell therapierten Gruppe mit 23 % (57).

5.5 Organverlust und Infektionen: Bei zwei Patienten unserer CyA-Gruppe wurde die immunsuppressive Therapie aufgrund schwerer Infektionen abgebrochen. In beiden Fällen kam es zum Organverlust durch Abstoßung. Drei schwere Infektionen führten in der Kontrollgruppe zum Therapieabbruch, wobei es einmal zum Verlust des Transplantats kam. In zwei Fällen verstarben die Patienten an den Folgen der Infektion.

5.6 Organverlust im zeitlichen Ablauf: Auffallend ist, daß unsere Kontrollpatienten früher als die CyA-Patienten zum Organverlust kamen. Die Fälle, bei denen die Patienten verstarben, sind darin einbezogen. So verloren drei konventionell behandelte Patienten im ersten Monat nach Transplantation ihr Transplantat, während alle CyA-Patienten über diesen Zeitraum hinaus

ein funktionierendes Organ besaßen. In den beiden ersten Behandlungsmonaten kam es bei zwei CyA-Patienten gegenüber fünf Kontrollpatienten zum Transplantatverlust. Bei einem dieser Kontrollpatienten war die Organabstoßung Folge der wegen einer Infektion unterbrochenen immunsuppressiven Therapie. In allen anderen Fällen war ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen Abstoßungsge-schehen und Organverlust zu sehen.

Diese Tendenz wird durch die Gesamtstudie gestützt, wobei hier der Unterschied vor allem in den beiden ersten Wochen deutlich wird. In diesem Zusammenhang ist der im nächsten Abschnitt dargestellte zeitliche Ablauf der Abstoßungskrisen zu beachten (54).

6. Abstoßungskrisen: Die Patienten beider Gruppen waren von etwa gleich vielen Abstoßungskrisen betroffen. Unterschiedlich war der zeitliche Ablauf: Während bei den CyA-Patienten die erste Abstoßungskrise durchschnittlich am 16. Tag begann, setzte diese bei den konventionell behandelten Patienten im Schnitt am 7. Tag ein.

Andere Untersucher bestätigen diese Differenz nicht. So berichten Merion et al. aus ihrer fünfjährigen Erfahrung mit CyA über einen zeitlich ähnlichen Ablauf der Abstoßungskrisen in den verschiedenen Therapiegruppen (45).

Die histologische Untersuchung bei Verdacht auf Abstoßung, ergibt für die beiden Gruppen ebenfalls ein unterschiedliches Bild. Während bei den fünf der CyA-Patienten in allen aufeinanderfolgenden Biopsien eine rein zelluläre Reaktion festzustellen war, und nur in einem Fall ein Übergang vom zellulären zum humoralen Typ, ist dies bei den Kontrollpatienten gerade umgekehrt. Bei einem Patienten bestand durchgehend eine rein zelluläre Reaktion, und in sechs Fällen war ein Übergang vom zellulären zum humoralen Typ zu verzeichnen.

Auch Mihatsch et al. fanden eine ausdrücklich verminderte Inzidenz humoraler Reaktionen bei CyA-Patienten (58).

In der klinischen Abschätzung des Schweregrades der Abstoßungskrisen zeigte sich kein Unterschied.

Für die Behandlung der Abstoßungskrisen wurden in beiden Behandlungsgruppen die gleiche Menge Steroide benötigt. Anzumerken ist, daß in der Kontrollgruppe zusätzlich ALG bzw. in einem Fall ATG verabreicht wurde, insgesamt also ein größerer medikamentöser Einsatz notwendig war.

7. Konversionen: Bei vier Patienten der CyA-Gruppe wurde die Behandlung auf Azathioprin und Steroide umgestellt. In allen Fällen war eine fortschreitende Abstoßungssymptomatik der Grund für die Konversion. Bei zwei Patienten blieb die Organfunktion über den Beobachtungszeitraum erhalten, bei zweien schritt die Abstoßung auch nach Konversion fort und führte zum Organverlust.

Dieser Konversionsrate von 27 %, stehen 34 % im Gesamtkollektiv gegenüber. 80 % dieser Untergruppe mußten wegen unkontrollierbarer Abstoßung, 20 % wegen toxischer Nebenwirkungen umgestellt werden. Von allen konvertierten Patienten behielten 60 % ihre Organfunktion über mindestens ein Jahr. 40 % büßten sie trotz Konversion innerhalb der Beobachtungszeit ein (54).

Diese Ergebnisse zeigen, daß eine Konversion von CyA auf konventionelle Therapie möglich ist, auch wenn eine Abstoßungskrise bereits angelaufen ist. Es bestehen gute Aussichten, eine unter CyA-Therapie nicht zu beherrschende Abstoßung nach Konversion doch noch in den Griff zu bekommen. Diese Daten decken sich mit denen anderer Untersucher (59).

Hinzuweisen ist noch auf die sehr große Variabilität der Konversionsraten an den beteiligten Transplantationszentren, die von 18 bis 73 % reichte. Sie dürfte ein Zeichen für die anfängliche Unsicherheit sein, unter welchen Bedingungen und zu welchem Zeitpunkt eine Konversion notwendig oder unumgänglich ist (54).

8. Dialysen nach Transplantation: CyA-Patienten mußten häufiger in der frühen Phase nach Transplantation dialysiert werden, als konventionell behandelte Patienten. Von den CyA-Patienten unseres Kollektivs kam nur einer ohne postoperative Dialyse aus, während vier der konventionell therapierten Patienten nach Transplantation nicht dialysiert werden mußten.

Die erhöhte postoperative Dialysefrequenz ist ein Hinweis auf die schon sehr früh einsetzende nephrotoxische Wirkung.

9. Interpretation wichtiger Laborparameter: Beim Studium der Serum-Kreatininwerte im Verlauf zeigt sich, daß bei den CyA-Patienten der Kreatininspiegel langsamer fällt, als bei den Kontrollpatienten. Dies bezieht sich auf die frühe Phase nach Transplantation. Dieses Ergebnis wird durch die Gesamtstudie bestätigt.

Während jedoch unsere Patienten unter CyA-Medikation im zweiten Halbjahr geringfügig bessere Kreatininwerte aufweisen, als die Kontrollpatienten, ergibt sich in der Gesamtstudie ein umgekehrtes Bild. Die Kreatininwerte der CyA-Patienten liegen hier im sechsten Monat mit einem p von 0,003 und im 12. Monat mit einem p kleiner 0,001 signifikant über den Werten der Kontrollpatienten. Die Daten der Gesamtstudie decken sich mit denen anderer Untersuchungen (45,55,57).

Der verzögerte Abfall des Serum-Kreatinins und die langfristig erhöhten Werte werden mit der nephrotoxischen CyA-Wirkung erklärt. Es bleibt abzuwarten, ob auch bei einer unter engmaschiger CyA-Serumspiegelkontrolle erfolgten Optimierung der immunsuppressiven Therapie, erhöhte Kreatininwerte als Ausdruck einer Funktionsminderung des Transplantats hingenommen werden müssen (22).

Der bei unseren CyA-Patienten beschriebene Verlauf wird noch deutlicher, wenn man die Patienten mit vorzeitigem Organverlust ausklammert.

Während die gemittelten Werte der Gamma-GT und der GPT keine Unterschiede erkennen lassen, weisen CyA-Patienten höhere GOT-Werte auf als die Vergleichspatienten. Alle Mittelwerte liegen innerhalb des Normbereichs.

In der Gesamtstudie werden die vergleichsweise höheren GOT-Werte bei CyA-Patienten mit $p = 0,05$ bestätigt.

Für das Gesamtbilirubin stellt sich ein charakteristischer Verlauf dar. Die Bilirubinwerte der konventionell behandelten Patienten sinken nach Transplantation, ausgehend von hochnormalen Werten, leicht ab, während bei den CyA-Patienten im Mittel ein leichter Anstieg zu verzeichnen ist. Beide Kurven gleichen sich mit abnehmender CyA-Dosis nach etwa drei Monaten wieder an.

Dieser Verlauf erklärt sich durch die bekannte hepatotoxische Wirkung von CyA und weist auf die dosisabhängige Reversibilität hin.

Rodger et al. beschreiben eine im allgemeinen subklinische und reversible Leberfunktionsstörung (60).

Die Serum-Natrium-Werte liegen bei beiden Gruppen im Normbereich und unterscheiden sich nicht. Unsere

CyA-Patienten zeigen im Mittel höhere Kaliumwerte als die Kontrollpatienten. Dies wird in der Gesamtstudie signifikant bestätigt ($p < 0,001$).

Foley et al. sehen einen ursächlichen Zusammenhang zwischen erhöhten Kaliumwerten und der CyA-Medikation, auch wenn der Mechanismus, über den CyA in den Kaliumstoffwechsel eingreift, ungeklärt ist (61).

Die Harnsäurewerte im Serum sind bei allen CyA-Patienten unseres Kollektivs erhöht. Bei 40 % unserer Patienten liegen sie über 10 mg/100 ml. Im zweiten Halbjahr nähern sie sich bei der Großzahl der Patienten der oberen Normgrenze an. Die Gesamtstudie bestätigt diese Differenz mit $p < 0,001$. Die bekannte Erhöhung der alkalischen Phosphatase fand sich auch bei den Patienten unseres Kollektivs, welche mit CyA behandelt wurden. Die Werte erreichen erst am Ende der Beobachtungszeit die obere Normgrenze. In der Gesamtstudie ist der Unterschied mit $p < 0,001$ signifikant.

Einerseits wird als Ursache dafür eher eine Störung des Knochenstoffwechsels vermutet, andererseits gibt es Spekulationen, nach denen das Enzym aus geschädigten Tubulusepithelzellen freigesetzt wird (54,60).

Die Erholung der Hämoglobinwerte nach Transplantation erfolgte bei den CyA-Patienten langsamer, als bei den Kontrollpatienten. Nach 12 Monaten lagen die Hb-Werte der konventionell behandelten Patienten im Mittel um ca. 1 g/100 ml höher, als bei den CyA-Patienten. Dies wird in der Gesamtstudie mit $p < 0,05$ bestätigt. Erklärt werden kann dieser Unterschied noch nicht (54).

Andere Laborparameter zeigten keine charakteristischen Abweichungen für die zu vergleichenden Gruppen (54).

Die aufgezeigten Laborwertveränderungen spiegeln in erster Linie den nephro- und hepatotoxischen Effekt

von CyA wider. Wenn auch noch nicht geklärt ist, in welcher Weise und in welchem Ausmaß CyA in die Funktion dieser Organe eingreift, so läßt doch die weitgehende Normalisierung dieser Funktionsparameter mit sinkender CyA-Dosis die Hoffnung zu, daß mit CyA eine langfristige Immunsuppression bei vertretbaren organ-toxischen Nebenwirkungen möglich ist (54,56,57,60,62).

10. Chirurgische Komplikationen: Die chirurgisch/urologischen Komplikationen verteilen sich mit einer Ausnahme in beiden Gruppen etwa gleich.

Ein ausgeprägter Unterschied ergibt sich für die Blutungskomplikationen nach percutaner Stanzbiopsie. 24 % aller in der CyA-Gruppe durchgeführten Biopsien waren von schweren Blutungen in den Harntrakt gefolgt. Die Gerinnungsparameter lagen durchwegs im Normbereich. In der Kontrollgruppe trat diese Komplikation in keinem Fall auf.

Weder in der Gesamtstudie, noch in anderen Untersuchungen findet dieser Befund eine Bestätigung (54,63).

11. Nebenwirkungen und interkurrente Erkrankungen:

Die im nachfolgenden Text in Klammern angegebenen Prozentzahlen bezeichnen die Vergleichswerte aus der Gesamtstudie.

Die häufigsten Nebenwirkungen in der CyA-Gruppe waren Hirsutismus in 93 % (44 %), Tremor in 67 % (39 %), Gingivahypertrophie in 67 % (28 %) und Übelkeit in 47 % (21 %) der Fälle, davon einmal mit Erbrechen (54). Bei den in unserem Kollektiv sehr häufig registrierten Nebenwirkungen ist eine Aufschlüsselung nach dem Schweregrad notwendig, um ein realistisches Bild zu vermitteln.

Hirsutismus war in drei von 14 Fällen stark ausgeprägt, in zwei Fällen mittelgradig und neunmal schwach bis marginal.

Eine Gingivahypertrophie war bei je einem Patienten stark bzw. mittelgradig manifest. In acht Fällen zeigte sie sich nur schwach.

Der Tremor wurde in drei von zehn Fällen als mittelgradig eingestuft, in sieben Fällen als schwach.

Bei einem Patienten mußte wegen einer starken Gingivahypertrophie, kombiniert mit ausgeprägtem Hirsutismus, die Dosis vermindert werden. In einem Fall war wegen einer kurzfristigen Verschlimmerung von Tremor und Gingivahypertrophie eine transitorische Dosisreduktion notwendig.

Diese sehr häufigen Nebenerscheinungen besserten sich ausnahmslos spontan oder nach Verminderung der CyA-Dosis.

Das Auftreten von Diabetes mellitus bei einem unserer CyA-Patienten ist schwer zu bewerten, da der Diabetes wenige Tage nach Konversion manifest wurde. Nach einigen Tagen Insulintherapie konnte oral weiterbehandelt werden, bis schon nach kurzer Zeit die Blutzuckerwerte auch ohne Therapie im Normbereich verblieben.

Die bei drei Patienten festgestellten Knochen- und Gelenkschmerzen waren in einem Fall stark ausgebildet. Sie waren bei allen Patienten spontan reversibel.

Die bei zwei Patienten beobachtete Visusverminderung durch Katarakt war in einem Fall, beginnend im zweiten Monat nach Transplantation, deutlich ausgeprägt.

Besorgnis erregte das bei zwei weiblichen Patienten bemerkte Auftreten von Knoten in der Brust. In einem Fall wurde nach operativer Entfernung die Gutartigkeit histologisch gesichert. Es handelte sich um eine

Mastopathia fibroadenomatosa. Im anderen Fall wurde die Benignität durch histologische Untersuchung von Biopsiematerial festgestellt. Eine Resektion war nicht notwendig.

Im Gesamtkollektiv wurde außerdem bei einem männlichen Patienten eine gutartige Gynäkomastie operativ beseitigt (54).

An weiteren Tumoren traten im Beobachtungszeitraum bei einem CyA-Patienten ein Karzinom an der rechten Wange, sowie bei einem Kontrollpatienten ein Basaliom der rechten Temporalregion auf. Diese Patienten gehörten nicht unserem Patientenkreis an (54).

Lymphome waren bei keinem Patienten der Gesamtstudie aufgetreten.

Diese Befunde haben Befürchtungen gemindert, daß durch die Anwendung von CyA mit einer erhöhten Tumorfrequenz zu rechnen sei (29). Auch bei Patienten, die über fünf Jahre mit CyA behandelt wurden, war im Vergleich zu konventionell therapierten Patienten, kein vermehrtes Auftreten von Neoplasien zu verzeichnen (45).

Bei der Bewertung der Tumorfrequenz nach Nierentransplantation ist immer die bei niereninsuffizienten Kranken ohnehin erhöhte Tumorfrequenz zu berücksichtigen. Vor allem Lymphome traten bei der früher gebräuchlichen höheren CyA-Dosierung gehäuft auf und machten etwa 75 % aller Malignome aus. In fast allen Fällen war CyA mit anderen immunsuppressiven Medikamenten kombiniert. Charakteristisch war das sehr frühzeitige Auftreten nach Transplantation. Es zeigte sich in den Untersuchungen von Rosenthal, daß ein Großteil dieser Neubildungen als Pseudolymphome aufzufassen war und eine gute Rückbildungstendenz nach Dosisverminderung

zeigte. Penn stellt fest, daß derzeit nicht ein einzelnes immunsuppressives Agens für die erhöhte Tumorratenach Organtransplantation anzuschuldigen sei, sondern daß Immunsuppression per se wohl der Faktor sei, der die Tumorentstehung begünstige (64,65,66).

In der Kontrollgruppe dominierten die unter konventioneller Therapie bekannten Nebenwirkungen.

Ein Cushing-Syndrom trat bei 75 % (54 %) auf. Bei 31 % unserer Patienten war es mittleren, bei 44 % leichten Grades.

Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen plagten die konventionell therapierten Patienten in geringerer Zahl und leichterem Maß.

Zur Visusverminderung durch beginnende Katarakt kam es bei einem Patienten im 12. Behandlungsmonat, worauf die Steroiddosis leicht vermindert wurde.

Insgesamt hatten die CyA-Patienten etwas mehr unter den hier zusammengefaßten und im Ergebnisteil aufgelisteten Nebenwirkungen zu leiden, als die Kontrollpatienten. Die beschriebenen Nebeneffekte waren jedoch voll reversibel. Entweder führte die planmäßige Dosisreduktion oder eine gezielte Herabsetzung der Dosis zum Abklingen der Nebenwirkungen.

Bezieht man den vermutlich fehlenden Einfluß von CyA auf das Längenwachstum von Kindern, sowie den Wegfall des Cushing-Syndroms und anderer typischer Steroideffekte mit ein, so kommt man zu einer vergleichsweise günstigen Beurteilung von CyA. Von den drei in der CyA-Gruppe angeführten Patienten mit einem Cushing-Syndrom, war dieses zweimal nach Konversion aufgetreten. In einem Fall wurde eine leichte cushingartige Veränderung registriert.

Einer anderen Betrachtung bedürfen allerdings die toxischen Auswirkungen von CyA auf Leber und Niere.

11.1 Organtoxische Nebenwirkungen: Ein Patient der CyA-Gruppe entwickelte im Rahmen einer schweren, generalisierten Virusinfektion eine Knochenmarkdepression. Ein weiterer erlitt nach Konversion unter gleichzeitiger Gabe von Azathioprin und Allopurinol eine Leuko- und Thrombozytopenie, die sich voll reversibel zeigte. Von den vier Kontrollpatienten, die diese Komplikation boten, nahm man in drei Fällen eine medikamentöse Ursache an. Dabei mußte nur bei einem Patienten die Azathioprin-dosis gesenkt werden. Bei einem Patienten lag eine virus- und/oder azathioprinbedingte Depression des Knochenmarks vor. In der Gesamtstudie war bei 12 % der Kontrollpatienten eine Knochenmarkdepression zu verzeichnen (54).

In der Kontrollgruppe war bei zwei Patienten eine vermutlich azathioprinbedingte Hepatopathie zu beobachten. Bei einem dieser Patienten konnte die immunsuppressive Therapie unverändert fortgeführt werden, beim zweiten war die Umstellung auf Cyclophosphamid notwendig, worauf es binnen kurzer Frist zum Organverlust durch Abstoßung kam.

In der CyA-Gruppe waren organtoxische Begleiterscheinungen häufig Gegenstand differentialdiagnostischer Überlegungen. Die Diagnose konnte entweder durch Ausschluß anderer Ursachen für eine Funktionsminderung wahrscheinlich gemacht werden, oder sie wurde über den Versuch einer Dosisreduktion abgeklärt. In manchen Fällen blieb unklar, welche Rolle CyA für eine Organdysfunktion spielte.

Eine hinreichend sichere Differentialdiagnose zwischen Abstoßung und nephrotoxischem CyA-Effekt ist nur aus einer Zusammenschau von histologischem Befund, Plasma-CyA-Spiegel und vor allem den klinischen Zeichen möglich. Alle histologischen Befunde, die mit CyA in Verbindung gebracht wurden, wie interstitielle Fibrose, Mikrocalcifizierungen und Tubulusveränderungen (Riesenmitochondrien, Vakuolisierung, Nekrose) sind letztlich unspezifische Erscheinungen, die einerseits auch unter herkömmlicher Immunsuppression auftreten können, und andererseits bei anderen Nierenerkrankungen zu sehen sind. Dennoch kann die Histologie, bei fehlenden Zeichen einer Abstoßung und bei gleichzeitig erhöhten CyA-Serumspiegeln, für die Diagnose einer nephrotoxischen Funktionsminderung hilfreich sein. Abstoßungskrisen haben unter CyA-Therapie das gleiche Erscheinungsbild wie unter konventioneller Therapie. Jedoch werden weniger vasculäre Schäden beobachtet (62,67).

Die Bedeutung von CyA-Plasmaspiegel-Bestimmungen wird von zahlreichen Autoren zurückhaltend eingeschätzt. Die Korrelation von Plasmaspiegel und Nephrotoxizität ist noch unklar und große Unterschiede in der Patientenempfindlichkeit werden festgestellt (69). Der derzeit allgemein anerkannte therapeutische Bereich zwischen 100 und 400 ng/ml überlappt mit potentiell nephrotoxischen Werten (62,68). So sind CyA-Plasmaspiegel nur im Zusammenhang mit anderen Befunden verwertbar.

Die klinischen Zeichen bei Abstoßungskrisen, wie Zunahme des Körpergewichts, Fieber, rascher und deutlicher Anstieg des Serum-Kreatinins (über 25 % des Ausgangswertes), sowie vor allem ein Rückgang der Diurese, sind in etwa einem Drittel der Fälle nicht

anzutreffen. Bei einer nephrotoxischen Funktionsminderung nimmt die Diurese nicht ab, der Kreatininanstieg ist geringer und zieht sich über längere Zeit hin, die Patienten haben kein Krankheitsgefühl und nie Fieber (62,67). Besonders hingewiesen wird auf die Möglichkeit einer Koexistenz von Abstoßung und Nephrotoxizität. Dabei ist das Organ nach einer frühzeitigen Abstoßungskrise für eine nephrotoxische CyA-Einwirkung besonders empfänglich (56).

Diese Zusammenstellung soll zeigen, daß nur die sinnvolle Verbindung der klinischen und histologischen Befunde mit laufenden CyA-Plasmaspiegelkontrollen zu einer ausreichend sicheren diagnostischen Abgrenzung führen kann.

Bei unserem Krankengut ging man bei fünf Patienten von einer CyA-bedingten Nierenfunktionsminderung aus, bei weiteren drei Patienten wurde ein CyA-Effekt neben anderen möglichen Ursachen diskutiert.

Bei fünf Patienten sprechen Befunde und Verlauf deutlich für einen lebertoxischen Einfluß von CyA, bei weiteren vier Patienten war dieser neben anderen fraglichen Ursachen zu diskutieren.

Bei allen Patienten, bei denen ein nephrotoxischer CyA-Effekt angenommen wurde, oder differentialdiagnostisch in Betracht kam, hielt sich die Transplantatfunktion über 12 Monate. Der nephrotoxische Einfluß war also entweder reversibel, oder erlaubte eine zwar beeinträchtigte, aber doch stabile Funktion.

Von den Patienten mit wahrscheinlicher oder möglicher Hepatotoxizität, kam es bei einem zu einer entweder CyA- oder virusbedingten chronischen Hepatopathie. In allen anderen Fällen normalisierte sich die Leberfunktion mit sinkender CyA-Dosis.

Rodger et al. beschreiben, daß Leberfunktionsstörungen unter konventioneller Therapie häufiger sind als bei CyA-Medikation und daß die meisten dieser Störungen viraler Genese sind. Sie unterscheiden hiervon eine CyA-bedingte subklinische Funktionsstörung (60).

11.1.1 Organtoxische Nebenwirkungen von CyA am Beispiel von zwei Einzelverläufen:

a) Patient 17: Die Nierenfunktion kommt nach Transplantation nur sehr zögernd in Gang. Nach einer Woche verschlechtert sich die Transplantatfunktion unter den Zeichen einer Abstoßungskrise erneut. Die Abstoßungstherapie mit Methylprednisolon bringt eine Besserung der Transplantatfunktion. Im gleichen Zeitraum steigt das Bilirubin auf hochnormale Werte an, die Transaminasen erhöhen sich etwas über die Norm. Am Ende des ersten Behandlungsmonats haben sich die Leberwerte wieder normalisiert.

Der Verlauf von Nieren- und Leberfunktionsparametern legt, trotz der gesicherten Abstoßungskrise im entsprechenden Zeitraum, einen direkten Zusammenhang mit der CyA-Therapie nahe. Die dem CyA zugeschriebenen Effekte sind voll reversibel.

b) Patient 7: Die eingeschränkte Nierenfunktion mag durch die eine Woche nach Transplantation diagnostizierte Abstoßungskrise, verbunden mit den Zeichen einer ATN, erklärt sein. Zusätzlich kann CyA an der Nierenfunktionsstörung beteiligt sein, da die bei diesem Patienten vorliegenden CyA-Plasmaspiegelkontrollen erhöhte Werte ausweisen, und die Dosisreduktion mit einer gleichmäßigen Funktionsverbesserung korreliert ist. Eine offenbar CyA-bedingte Leberdysfunktion, die zeitlich mit den erhöhten Plasmaspiegeln zusammenfällt, bessert sich zögernd nach Verminderung der Dosis.

Die angeführten Beispiele verdeutlichen, daß eine Diagnose oft nur aus dem zeitlichen Ablauf, also retrospektiv, möglich ist.

11.2 Infektionen: Unsere CyA-Patienten hatten eine größere Zahl bakterieller und viraler Infekte als die Kontrollpatienten. Im Schweregrad zeigte sich kein Unterschied, abgesehen von den beiden letal endenden Pneumonien der Kontrollgruppe.

Auffällig ist, daß bei den CyA-Patienten, die etwas häufiger Harnwegsinfektionen zu erleiden hatten, das Erregerspektrum bei den Infektionen des Harntrakts bunter war. Während bei den Kontrollpatienten E. coli und Enterokokken das Bild bestimmten, kamen bei den CyA-Patienten Problemkeime wie Klebsiella pneumoniae, Proteus und Pseudomonas hinzu.

Bei den CyA-Patienten mußte in drei Fällen wegen einer Infektion die immunsuppressive Therapie abgebrochen werden. Einmal wegen eines hochfieberhaften, generalisierten Virusinfektes, zweimal wegen einer schweren bakteriellen Pneumonie. In allen Fällen kam es nach Therapieabbruch zum Organverlust. Ein leichter, unklarer fieberhafter Infekt führte zu einer vorübergehenden Minderung der Transplantatfunktion. Alle anderen Infekte hatten keinen erkennbaren Einfluß auf das transplantierte Organ.

Bei den Kontrollpatienten kam es nach Therapieabbruch wegen eines schweren generalisierten Virusinfekts zum Funktionsverlust der Transplantatniere. Zwei bakterielle Pneumonien führten zum Tod der Patienten, in einem Fall nach einer Sepsis. Bei allen anderen Infektionen war ein

nachteiliger Einfluß auf das transplantierte Organ nicht nachweisbar.

In der Gesamtstudie finden sich etwa gleich viele Infektionen in beiden Gruppen, sowie eine fast identische ätiologische Verteilung. Im Schweregrad waren ebenfalls keine Unterschiede gegeben (54).

E A U S B L I C K

Die Kehrseite jedes medizinischen Fortschritts in der Transplantationsmedizin ist der logistische Engpaß, der seine Wurzeln vor allem in gesellschaftlichen Bedingungen und in der Mitarbeit der Ärzteschaft hat, also nicht auf einem tatsächlichen Mangel an geeigneten Spenderorganen beruht.

Dieser Engpaß wird drastisch zunehmen, wenn verbesserte Resultate zu einem verstärkten Andrang potentieller Organempfänger auf die Transplantationszentren führen werden.

Durch eine wirksamere immunsuppressive Therapie kann dem einzelnen Patienten besser und dauerhafter geholfen werden. Soll die Organtransplantation aber gerade für die große Zahl niereninsuffizienter Menschen erreichbar werden, genügt es nicht, nur auf medizinischem Gebiet erfolgreich zu sein.

Komplexe rechtliche, ethische, psychologische und soziale Grundfragen werden sich in dem Maß dringlicher stellen, in dem die breite Anwendung der Transplantationsmedizin näherrückt.

F A N H A N G

Eineinhalb Jahre nach Abschluß der zwölfmonatigen Beobachtungsphase nach Transplantation bestätigt sich in unserem Patientengut eindrucksvoll die Überlegenheit von Cyclosporin A.

In der CyA-Gruppe ist es nach dem Ende der Beobachtungszeit bei einem Patienten zum Organverlust durch Abstoßung gekommen. Die aktuelle Organüberlebensrate liegt am 30.6.1984, dem Stichtag für diese Nachschau, bei 67 %.

In der Kontrollgruppe haben weitere vier Patienten ihr Transplantat durch Abstoßung verloren. Das aktuelle Organüberleben beträgt 25 %.

Während weiterhin alle Patienten der CyA-Gruppe am Leben sind, ist noch ein konventionell behandelter Patient mit funktionierendem Transplantat verstorben.

Die kleinen Fallzahlen dieser Studie lassen keine endgültigen Schlußfolgerungen über die Langzeiterfolge zu. In unserem Kollektiv erweist sich CyA auch bei längerfristiger Anwendung als hochwirksames immunsuppressives Medikament bei Nierentransplantationen.

L I T E R A T U R H I N W E I S

- 1 Rüggeger, A. (1976) Cyclosporin A, ein immun-suppressiv wirksamer Metabolit aus *Trichoderma polysporum*. *Rifai.Helv.Chim.Acta* 59, 1075-1092.
- 2 Borel, J.F. (1976) Biological effects of Cyclosporin A: A new antilymphocyte agent. *Agent Actions* 6, 468.
- 3 Borel, J.F. (1981) The history of Cyclosporin A and its significance. Cyclosporin A, D.J.G. White, Elsevier Biomedical, 5-17.
- 4 Petcher, T.J. (1976) Crystal and molecular structure of an iododerivative of the cyclic undecapeptide cyclosporin A. *Helv.Chim. Acta* 59, 1480-1488.
- 5 Beveridge, T. (1981) Pharmacokinetics and metabolism of Cyclosporin A, Cyclosporin A. D.J.G. White, Elsevier Biomedical, 35-44.
- 6 Beveridge, T. (1981) Pharmacokinetics after a single dose in man and serum levels after multiple dosing in recipients of allogeneic bone marrow grafts. *Curr.Therap.Res.* 30, 5-18.
- 7 Borel, J.F. (1977) Effects of the anti-lymphotic peptide Cyclosporin A in animals. *Immunology* 32, 1017-1025.
- 8 Wiesinger, D. (1979) Studies on the mechanism of action of Cyclosporin A. *Immunobiology* 156, 454-463.
- 9 Paavonen, T. (1980) Effect of Cyclosporin A on T-dependent and T-independent immunoglobulin syntheses in vitro. *Nature (London)* 287, 542-544.
- 10 White, D.J.G. (1979) Cyclosporin A: an immunosuppressive agent preferentially active against proliferating T cells. *Transplantation* 27, 5-58.
- 11 Gordon, M.Y. (1979) Selective effects of Cyclosporin A on colony-forming lymphoid and myeloid cells in man. *Nature (London)* 279, 433-434.

- 12 Burckhardt, J.J. (1979) Cyclosporin A: in vivo and in vitro suppression of rat T lymphocyte function. *Immunology* 36, 753-757.
- 13 Kunkl, A. (1980) Selective effects of Cyclosporin A on functional B cell subsets in the mouse. *J. Immunol.* 125, 2526-2531.
- 14 Tutschka, P. (1980) Use of Cyclosporin A to prevent graft versus host disease in a rat model of allogeneic marrow transplantation. *Blut Suppl.* 25, 241-253.
- 15 White, D.J.G. (1981) Experimental transplantation in small animals. Cyclosporin A. Proceedings of an International Conference on Cyclosporin A, D.J.G. White, Elsevier Biomedical, 89-100.
- 16 Bunjes, D. (1981) Cyclosporin A mediates immunosuppression of primary cytotoxic T cell responses by impairing the release of Interleukin 1 and Interleukin 2. *Eur. J. Immunol.* 11: 657-61
- 17 Cammisuli, S. (1981) Inhibition of a Secondary Humoral Response by CS-A. *Transpl. Clin. Immunol.* XIII, 15.
- 18 Cammisuli, S. (1981) Individual clones of carrier specific T cells help idiotypically and isotypically heterogeneous anti-hapten B cell responses. *Immunology* 43, 581-590.
- 19 Schreier, M.H. (1981) Antigen-induction of specific and non-specific signals in the humoral immune response. In: D.R. Webb (Ed.), *Immunology and the Regulation of Leukocyte Funktion.*
- 20 Kahan, B.D. (1981) The action of Cyclosporin A on human lymphocytes. Cyclosporin A. Proceedings of an International Conference on Cyclosporin A, D.J.G. White, Elsevier Biomedical, 281-293.
- 21 Ryffel, B. (1980) Cyclosporin receptor on mouse lymphocytes. *Immunology* 41, 913-919.
- 22 Ryffel, B. (1981) Experimental toxicological studies with Cyclosporin A. Cyclosporin A. Proceedings of an International Conference on Cyclosporin A, D.J.G. White, Elsevier Biomedical, 45-76.

- 23 Devineni, R. (1983) Renal effects of Cyclosporine: Clinical and Experimental Observations. Cyclosporine, Ed. B.D.Kahan, Grune & Stratton, 479-82.
- 24 Calne, R.Y. (1979) Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs. Lancet ii, 1033-1036.
- 25 Calne, R.Y. (1978) Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. Lancet ii, 1323-1327.
- 26 Hamilton, D.V. (1981) The effect of long term cyclosporin A on renal function. Lancet i, 1218-1219.
- 27 Mihatsch, M.J. (1981) Giant mitochondria in renal tubular cells and cyclosporin A. Lancet i, 1162-1163.
- 28 Powles, R.L. (1978) Cyclosporin A for the treatment of graft-versus-host disease in man. Lancet ii, 1327-1331.
- 29 Thiru, S. (1981) Lymphomas in renal allograft patients treated with cyclosporin A as one of the immunosuppressive agents. Transplant. Proc. 13, 359-364.
- 30 Grundmann, E. (1973) Lymphoretikuläre Sarkome Bei immunologisch geschädigten Mäusen. Z. Krebsforschung 79, 298-304.
- 31 Miach, P.J. (1976) Neoplasia in patients with chronic renal failure on long-term dialysis. Clin. Nephrol. 5, 101-104.
- 32 Wagner, E. (1981) Geschichtlicher Abriß der Organtransplantation. Transplantationschirurgie. Hg. R. Pichlmayr, Springer Verlag, 11-16.
- 33 Lillehei, R.C. (1966) Organ transplantation... a review of past accomplishments, present problems and future hopes. Anaesth. Analg. 45, 707-732.
- 34 Largiader, F. (1974) 72 years of organ transplantation. Emmenrich Ullmann memorial lecture. Eur. Surg. Res. 6, 197-208.
- 35 Murray, R. (1976) Renal transplantation: A twenty-five year experience. Ann. Surg. 184, 565-573.

- 36 Schöne,G.(1912) Über Transplantationsimmunität.
Münch.med.Wschr.59,457.
- 37 Baker,R.(1952) Experimental renal transplantation.
Effect of nitrogen mustard,cortisone,and splen-
ectomy.Arch.Surg.Chicago 65,702.
- 38 Opelz,G.(1977) The effect of blood transfusions
on cadaver kidney transplants.Transplantation
23,375-80.
- 39 Alexandre,G.P.J.(1981) Immunsuppression.
Transplantationschirurgie.Hg.R.Pichlmayr
Springer Verlag,205-265.
- 40 Billingham,R.E.(1953) Actively acquired tolerance
of foreign cells.Nature 172,603.
- 41 Parra,J.(1964) kidney homografts: induction of
specific tolerance through the lymphoid tissue.
Ann.NY Acad.sci 120:524
- 42 Slavin,S.(1978) Transplantation tolerance in adult
rats using total lymphoid irradiation.J.Exp. Med.147:700
- 43 Franksson.C.(1977) Thoracic duct drainage in renal
transplantation in man. Excerpta Medica 9:179-87
- 44 Albert,E.(1981) Histokompatibilitätstestung und
ihre klinische Relevanz. Transplantationschirurgie.
Hg. R.Pichlmayr, Springer Verlag, 171-203.
- 45 Merion,R.M.(1984) Cyclosporine: Five Years
Experience in Cadaveric Renal Transplantation.
The New England Journal Of Medicine, Vol.310,3,
148-154.
- 46 Hakala,T.R.(1983) Cadaveric renal transplantation
with cyclosporine-A and steroids. Transplant.Proc.
15:465-70.
- 47 Najarian,J.S.(1983) A prospective trial of the
efficacy of cyclosporine in renal transplantation
at the University of Minesota. Transplant.Proc.
15:438-41.
- 48 Canadian Mulicentre Transplant.StudyGroup (1983)
A randomized clinical trial of cyclosporine in
cadaveric renal transplantation. N.Engl.J.Med.
309:809-15.

- 49 French, M.E. (1983) Impaired function of renal allografts during treatment with cyclosporine A: nephrotoxicity or rejection? *Transplant. Proc.* 15:485-88.
- 50 Wagner, E. (1983) Differentiation between rejection and cyclosporin-A nephrotoxicity by monitoring interstitial pressure in human renal allografts. *Transplant. Proc.* 15:489-92.
- 51 Klintmalm, G. (1983) Graft biopsy for the differentiation between nephrotoxicity and rejection in cyclosporin-A-treated renal transplant recipients. *Transplant. Proc.* 15:493-96.
- 52 White, D.J.G. (1983) Is the monitoring of cyclosporin-A serum levels of clinical value? *Transplant. Proc.* 15:454-56.
- 53 Thiru, S. (1984) Tubular changes in renal transplant recipients on cyclosporin A. *Transplant. Proc.* in press.
- 54 European Multicentre Trial Group (1983) Cyclosporin in cadaveric renal transplantation: one-year follow-up of a multicentre trial. *The Lancet*, 986-989.
- 55 Stiller, C. (1983) The Canadian Trial of Cyclosporine: Cyclosporine therapy compared to standard immunosuppression in renal transplantation: an exploration of nephrotoxicity. *Cyclosporine*, Ed. B.D. Kahan, Grune & Stratton, 263-68.
- 56 Starzl, T.E. (1983) Clinical aspects of cyclosporine therapy: A summation. *Cyclosporine*, Ed. B.D. Kahan, Grune & Stratton, 887-91.
- 57 Sheil, A.G.R. (1983) Australian Trial of Cyclosporine in Cadaveric Donor Renal Transplantation. *Cyclosporine*, Ed. B.D. Kahan, Grune & Stratton, 269-73.
- 58 Mihatsch, M.J. (1983) Morphological findings in kidney transplants after treatment with cyclosporine. *Cyclosporine*, Ed. B.D. Kahan, Grune & Stratton, 605-619.
- 59 Wood, R.F.M. (1983) The consequences of conversion from cyclosporine to azathioprine and prednisolone in renal allograft recipients. *Cyclosporine*, Ed. B.D. Kahan, Grune & Stratton, 646-652.

- 60 Rodger, R.S.C. (1983) Cyclosporine and liver function in renal allograft recipients. Cyclosporine, Ed. B.D.Kahan, Grune & Stratton, 538-40.
- 61 Foley, R.J. (1983) Cyclosporine-associated hyperkalemia. Cyclosporine, Ed. B.D.Kahan, Grune & Stratton, 510-513.
- 62 Klintmalm, G. (1983) Clinical and laboratory signs in nephrotoxicity and rejection in cyclosporine-treated renal allograft recipients. Cyclosporine, Ed. B.D.Kahan, Grune & Stratton, 599-604.
- 63 Laupacis, A. (1983) Complications of cyclosporine therapy-a comparison to azathioprine. Cyclosporine, Ed. B.D.Kahan, Grune & Stratton, 532-37.
- 64 Penn, I. (1983) Lymphomas complicating organ transplantation. Cyclosporine, Ed. B.D.Kahan, Grune & Stratton, 574-81.
- 65 Rosenthal, J.T. (1983) Histiocytic lymphoma in renal transplant patients receiving cyclosporine. Cyclosporine, Ed. B.D.Kahan, Grune & Stratton, 589-91.
- 66 Thiru, S. (1981) Lymphoma in renal allograft patients treated with cyclosporin-A as one of the immunosuppressive agents. Transplant. Proc. Vol. XIII, 1, 359-363.
- 67 Flechner, S.M. (1983) The nephrotoxicity of cyclosporine in renal transplant recipients. Cyclosporine, Ed. B.D.Kahan, Grune & Stratton, 473-478.
- 68 Keown, P.A. (1983) The clinical relevance of cyclosporine blood levels as measured by radioimmunoassay. Cyclosporine, Ed. B.D.Kahan, Grune & Stratton, 222-225.
- 69 Lokiec, F. (1983) Pharmacologic monitoring in the clinical use of cyclosporine. Cyclosporine, Ed. B.D.Kahan, Grune & Stratton, 226-29.
- 70 Calne, R.Y. (1981) Three years experience with cyclosporin A in clinical cadaveric kidney transplantation. Cyclosporin A, Ed. D.J.G.White, Elsevier Biomedical Press, 1982, 347-53.

Mein herzlicher Dank gilt den
MTAs Frau H. Lütjens, Frau M. Mettjes
und Frau R. Spiegl für die sorgfältige
Dokumentation der Patientendaten.

L E B E N S L A U F

Martin Weiß, geboren am 10.12.1951 in Flintsbach am Inn. Sohn der Eheleute Max Weiß, Fotograf und Maria Weiß, geborene Schwaiger, Hausfrau und Mitarbeiterin im häuslichen Betrieb.

Besuch der Volksschule Flintsbach von 1958 bis 1963, der Oberrealschule Rosenheim, später umbenannt in Finsterwaldergymnasium Rosenheim, von 1963 bis 1973 mit dem Abschluß der Reifeprüfung.

1973/74 Sanitätsdienst in der Bundeswehr am Standort Brannenburg.

Parkstudium Physik an der LMU-München bis zur Pflicht-exmatrikulation 1975.

Auslandsaufenthalt in Frankreich 1976.

1977 einjährige Tätigkeit als Sanitäter im Rettungsdienst beim BRK-München.

Zulassung zum Studium der Humanmedizin im Sommersemester 1978 an der LMU-München.

Physikum im Sommersemester 1979, Erstes Staatsexamen im Wintersemester 1980/81, Zweites Staatsexamen im Wintersemester 1982/83. Drittes Staatsexamen im November 1984.

Approbation als Arzt am 20. November 1984.

Seit Januar 1985 Tätigkeit als Assistenzarzt in der Kinderabteilung im Städtischen Krankenhaus Rosenheim.

Am 30.7.1982 Eheschließung mit meiner Frau Juliane Weiß, geborene Schneiders, Geburt unserer Tochter Janina Weiß am 7.3.1983.

